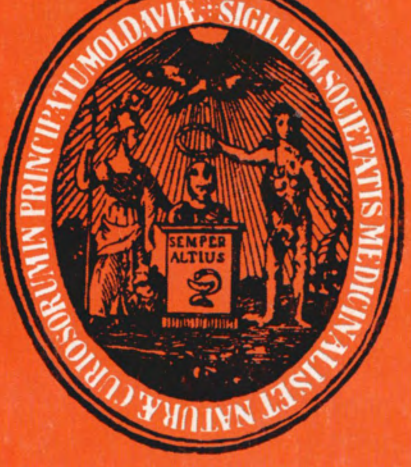
VOL. 106
IULIE - SEPTEMBRIE
2002
ISSN: 0048-7848
Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

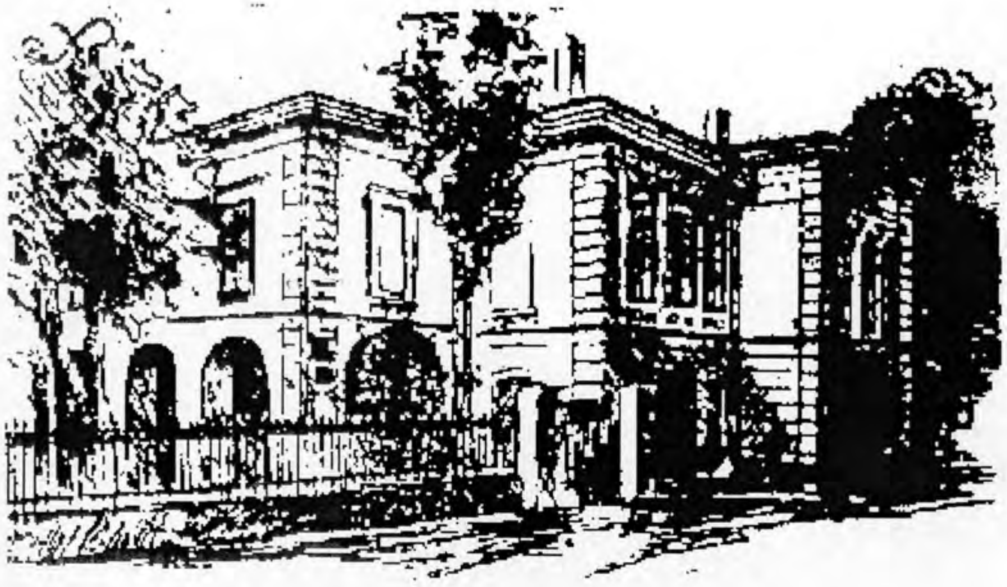
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI



Revista este inclusa în
INDEX MEDICUS
si în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 106/2002, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

Carol Stanciu: Ethical Issues in Gastroenterology 439

ACTUALITĂŢI

I. Haulică, Corina Beşchea Chiriac: Oxidul de carbon endogen ca nou radical liber 443
I. Sandovici, M. Covic: Predispoziţia genetică în cancerele mamare şi ovariene 451
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh Petrescu: Dinamica citosolică a calciului în contracţia muşchiului neted (I) Semnale de calciu locale şi globale 464
Ortansa Stoica, Elena Braha, G. Ungureanu: Terapeutica medicamentoasă la începutul erei genomice (II) 473
Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, Gh. Bălan, C. Stanciu: Tratamentul endoscopic al corpilor străini de la nivelul tractului digestiv 480
Cristina Cijevschi, Cătălina Mihai, E. Miuţescu: Cancerul hepatic: epidemiologie, prevenţie, factori etiologici, algoritom de diagnostic 487
Camelia Cojocariu, Anca Trifan, Oana Stanciu, C. Sfarti: Semnificaţia fierului crescut în hepatopatiile cronice 492
Georgeta-Dunărea Ionescu: Relaţia durere-ATP între incertitudini şi ipoteze 498
Viorica Gavăt, F.D. Petrariu: Strategii actuale de igienă în prevenirea şi combaterea infecţiilor nosocomiale 501
V. Şunel, Cristina Basu, G. Drochioiu, Mădălina Filimon: New Di-(β-chloroethyl)-α-amides of N-(m-nitro-benzoyl)-L-Aspargic Acid and N-(m-nitro-benzoyl)-L-Asparagine with Cytostatic Action 505

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici: p53 marker de progresie tumorală şi de metastazare a carcinomului mamar 511
M. Costuleanu, L.L. Indrei, Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Mioara Trandqftrescu: Relaţii ale canalelor de K+ sensibile la ATP (K_{ATP}) cu receptorii adenozinici la nivelul traheii izolate de şobolan 516
Oana Gabriela Stanciu, Sultana Mihailovici, C. Sfarti, Irina Ciortescu, C. Stanciu: Diagnosis of Helicobacter pylori Infections after Gastric Surgery for Peptic Ulcer Disease: How Accurate is ^{13}C-Urea Breath Test? 523
Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu: Factorii care influenţează refluxul gastro-esofagian 531
Magda Mitu, F. Mitu, G.I. Pandele, G. Moraru, Cornelia Onofrei: Beneficiile pe termen scurt ale exerciţiului fizic în recuperarea pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă ischemică 537
Doina Azoicăi, Doina Butcovan, Cleopatra Borza, A. Ivan: Studiu descriptiv asupra unor factori de risc implicaţi în moartea subită cardiacă 545
Doina Mihalache, V. Luca, Tatiana Turcu, Liliana Grigorică, Cristina Nicolau: Pneumonia infecţioasă comunitară. Consideraţii pe 468 cazuri 550
Carmen Lăcrămioara Zamfir, L. Irimiea, Anca Indrei, M. Nechifor: Unele aspecte ale influenţei cuprului asupra rinichiului la şobolani 556
Gr. Mititelu, I. Bourceanu, G.I. Mititelu: Feline-Borna Disease Infection Could Induce Recurrent Depressive Episodes in Women 560
N. Georgescu, P. Sârbu, D. Pencu, D. Chisăliţă, G. Ghionoiu: Rezultatele tratamentului chirurgical în rupturile tendonului achilian 565
L. Dubei, Şt. Georgescu, Lili Prescorniţă: Complicaţii parietale septice postoperatorii 569

M. Zamfir, L. Irimiea, D. Raica, R. Stanca: Utilizarea betadinei în supozitoare vaginale pentru pregătirea prechirurgicală a vaginului 575
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu: Obiceiurile alimentare ale adolescenţilor din Liceul Pedagogic Iaşi 578
Simona Irina Grămadă, Gh. Scripcaru: Evaluări medico-legale privind relaţia conjugalitate-divorţialitate 583
Ancâ Miron, Clara Aprotosoaie, Monica Hăncianu, A. Tincu, Anda Croci, Ursula Stănescu: Standardizarea medicamentului vegetal în principii active. Cerinţă a fitoterapiei moderne 588
Margareta Ungureanu, Anca Irina Galaction: Cercetări privind sinteza unor noi derivaţi ai acidului izonicotinic cu acţiune antituberculoasă 592

CAZURI CLINICE

Doina Butcovan, Gr. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu, Monica Neamţu, Cleopatra Borza, C. Roman, Larisa Frentoaie, G.I.M. Georgescu: The Ascending Aortic Aneurysm. Case Reports 595
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, C.R. Ionescu, C. Câmpeanu: The Morphological Study of a Case of Cardiac Sudden Death 600
Carmen Pânzaru, Ingrid Miron, Irina Maxim, Doina Georgescu: Anemia diseritropoetică congenitală tip II. Consideraţii asupra diagnosticului de laborator 606
Alina Pleşa, Alina Lepşa: Spondiloscita tuberculoasă 608
T. Stamate, A.R. Budurcă: Transferul microchirurgical de lambou compozit osteo-mio-fascio-cutan peronier în rezolvarea unei fracturi III-B de gambă 611
Cornelia Amălinei, Raluca Balan, C. Cotuţiu, T. Balan, Ioana Ovănescu: Leiomiosarcoame cu localizare rară: colul uterin 614
L. Irimiea, D. Raica: Probleme de diagnostic etiopatogenetic în hidropsul fetal 619
Ecaterina Turtureanu Hanganu: The Acute Tumor Lysis Syndrome (A Clinical Case) 622
Aurica Rugină, Stela Goţia, Evelina Moraru, Tania Rusu, Alina Murgu, G. Aprodu, Gabriela Coman, Doina Georgescu: Boala granulomatoasă cronică familială 625

TEHNICI ŞI METODE

D. Vintilă, C.N. Neacşu, R. Moldoveanu, E. Târcoveanu: Revenirea la principii clasice în chirurgia laparoscopică 629
Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe: Aspecte modeme ale tehnicii de ambalare a machetei componentei metalice a aparatelor gnatoproteice conjuncte metalo-ceramice 634

RECENZIE

Medicul familiei, terapie cognitivă 639

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

Conferinţa de iarnă de Neurochimie - Solden (Austria) 2002 640

IN MEMORIAM

Prof. dr. doc. Ernest Ungureanu 641
Prof. dr. doc. Mircea Munteanu 643

***

Noutăţi 442, 450, 472, 479, 486, 497, 500, 510, 515, 522, 536, 544, 549, 555, 559, 568, 577, 582, 599, 605, 624, 638

Vol. 106/2002, Nr. 3

CONTENTS

EDITORIAL

Carol Stanciu: Ethical Issues in Gastroenterology 439

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

I. Haulică, Corina Beşchea Chiriac: Endogenous Carbonmonoxide as New Free Radical 443
I. Sandovici, M. Covic: The Genetics of Breast and Ovarian Cancer Susceptibility 451
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh Petrescu: Cytosolic Calcium Dynamics and Smooth Muscle Contraction (I) Local and Global Calcium Signals 464
Ortansa Stoica, Elena Braha, G. Ungureanu: The Drug Therapy at the Beginning of the Genomic Era (II) 473
Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, Gh. Bălan, C. Stanciu: Endoscopic Management of Foreign Bodies in the Gastrointestinal Tract 480
Cristina Cijevschi, Cătălina Mihai, E. Miuţescu: Hepatocarcinoma: Incidence, Prevention, Risk Factors, Diagnose 487
Camelia Cojocariu, Anca Trifan, Oana Stanciu, C. Sfarti: Iron in Chronic Liver Diseases 492
Georgeta-Dunărea Ionescu: ATP-Pain Relantionship Between Hypothesis and Certitudes 498
Viorica Gavăt, F.D. Petrariu: Actual Hygiene Strategies in Preventing and Fighting Against Nosocomial Infections 501
V. Şunel, Cristina Basu, G. Drochioiu, Mădălina Filimon: New Di-(β-chloroethyl)-α-amides of N-(m-nitro-benzoyl)-L-Aspargic Acid and N-(m-nitro-benzoyl)-L-Asparagine with Cytostatic Action 505

ORIGINAL PAPERS

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasievici: p53 - Marker of Tumoral Progression and Metastasis in Breast Carcinoma 511
M. Costuleanu, L.L. Indrei, Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Mioara Trandqftrescu: Relationship of ATP-dependent K+ Channels (K_{ATP}) with Adenosine Receptors in Isolated Rat Trachea 516
Oana Gabriela Stanciu, Sultana Mihailovici, C. Sfarti, Irina Ciortescu, C. Stanciu: Diagnosis of Helicobacter pylori Infections after Gastric Surgery for Peptic Ulcer Disease: How Accurate is ^{13}C-Urea Breath Test? 523
Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu: Factors that Contribute to Gastroesophageal Reflux Disease 531
Magda Mitu, F. Mitu, G.I. Pandele, G. Moraru, Cornelia Onofrei: Short-term Benefits of Physical Exercise in Rehabilitation of Patients with Ischemic Left Ventricular Dysfunction 537
Doina Azoicăi, Doina Butcovan, Cleopatra Borza, A. Ivan: Descriptive Study of Some Risk Factors Involved in Sudden Cardiac Death 545
Doina Mihalache, V. Luca, Tatiana Turcu, Liliana Grigorică, Cristina Nicolau: The Acquirred Communitary Pneumonia. A Study Concerning 486 Cases 550
Carmen Lăcrămioara Zamfir, L. Irimiea, Anca Indrei, M. Nechifor: Some Aspects of Copper Action on the Rat Kidney 556
Gr. Mititelu, I. Bourceanu, G.I. Mititelu: Feline-Borna Disease Infection Could Induce Recurrent Depressive Episodes in Women 560

N. Georgescu, P. Sârbu, D. Pencu, D. Chisăliţă, G. Ghionoiu: Results of surgical treatment in Achilles Tendon Ruptures ... 565
L. Dubei, Şt. Georgescu, Lili Prescorniţă: Postoperative Abdominal Wall Infection ... 569
M. Zamfir, L. Irimiea, D. Raica, R. Stanca: The Use of Betadine for Vagina Presurgical Preparation ... 575
Adriana Albu, L.L. Indrei, M. Albu: Nutritional Habits of Adolescents from Iaşi Pedagogic Highschool ... 578
Simona Irina Grămadă, Gh. Scripcaru: Forensic Assessments Regarding the Relationship Between Conjugation and Divorcement ... 583
Anca Miron, Clara Aprotosoaie, Monica Hăncianu, A. Tincu, Anda Croci, Ursula Stănescu: Standardization of Vegetal Medicine in Active Compounds. A Requirement of Modern Phytotherapy ... 588
Margareta Ungureanu, Anca Irina Galaction: Synthesis of New Bioactive Derivatives of Izonicotinic Acid with Antituberculosis Action ... 592

CASE REPORTS

Doina Butcovan, Gr. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu, Monica Neamţu, Cleopatra Borza, C. Roman, Larisa Frentoaie, G.I.M. Georgescu: The Ascending Aortic Aneurysm. Case Reports ... 595
Carmen Grigoriu, Doina Butcovan, C.R. Ionescu, C. Câmpeanu: The Morphological Study of a Case of Cardiac Sudden Death ... 600
Carmen Pânzaru, Ingrid Miron, Irina Maxim, Doina Georgescu: Notes on Laboratory Diagnosis of Congenita Diserythropoietic Anemia Type II. Case Report ... 606
Alina Pleşa, Alina Lepşa: Spondiloscitis ... 608
T. Stamate, A.R. Budurcă: Free Osteo-fasceo-cutaneous Peroneal Flap in the Treatment of a Type IIIB Tibial Fracture. Case Presentation ... 611
Cornelia Amălinei, Raluca Balan, C. Cotuţiu, T. Balan, Ioana Ovănescu: Leiomyosarcomas with Rare Localizations: Uterine Cervix ... 614
L. Irimiea, D. Raica: Foetal Hidrops Etiopathogenic Diagnosis Problems ... 619
Ecaterina Turtureanu Hanganu: The Acute Tumor Lysis Syndrome (A Clinical Case) ... 622
Aurica Rugină, Stela Goţia, Evelina Moraru, Tania Rusu, Alina Murgu, G. Aprodu, Gabriela Coman, Doina Georgescu: The Familial Chronic Granulomatous Disease ... 625

TEHNIQUES AND METHODS

D. Vintilă, C.N. Neacşu, R. Moldoveanu, E. Târcoveanu: The Return to Classic Principles in Laparoscopic Cholecystectomy ... 629
Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe: Modern Aspects of Investments Technique of the Wax Pattern of the Metalo-ceramic Bridges ... 634

BOOK REVIEW

Family Physician, Cognitive Therapy ... 639

SCIENTIFIC MEETINGS

Neurochemistry Winter Conference - Solden, Austria, 2002 ... 640

IN MEMORIAM

Prof. dr. doc. Ernest Ungureanu ... 641
Prof. dr. doc. Mircea Munteanu ... 643

***

News 442, 450, 472, 479, 486, 497, 500, 510, 515, 522, 536, 544, 549, 555, 559, 568, 577, 582, 599, 605, 624, 638

ETHICAL ISSUES IN GASTROENTEROLOGY

Basic moral principles of medical ethics are as old as the medical profession itself. Major social and moral changes in the second half of the last century have led to an explosion in interest in medical ethics and have challenged and even modified many classical values. Many problems of human experimentation, abortion, organ transplantation, terminal care, genetic engineering, euthanasia etc. have forced medical professionals and lay persons to rethink traditional medical solutions as they apply to current ethical problems.

There are no special gastroenterological ethics just as much as there are no surgical or gynecological ethics. All medical specialities share essentially the same basic ethical dilemmas; however, gastroenterologists/endoscopists have become more concerned about ethical issues due to unprecedented growth of their specialty in the past few decades, ie, new drugs, high technology devices, new endoscopic invasive instrumental procedures, etc. The new technologies themselves inevitably give rise to ethical dilemmas. The "efficient" gastroenterologist is expected to have knowledge beyond the traditional matters of specialty; he/she should be, at the same time, efficient in the scientific, technological and ethical compartments. The need for gastroenterologists to be thoroughly grounded in the ethics of their profession has never seemed clearer.

ETHICS, RELIGION, RESEARCH AND HELSINKI DECLARATION

The interaction of the religion and the state has been a topic of discussion for centuries but it assumes new dimensions in the multiethnic societies in which we live today. There is no doubt that religions belief influences and it will continue to influence our ethical judgements.

Some religious and moral aspects concerning the act of medicine are expected to differ from one country to another. However, in spite of diversity, common ethics unifies action for global gastroenterology development.

On the other hand, international medical research involving human subject is regulated by the Helsinki Declaration adopted by all members nations of the World Medical Association in Helsinki in June 1964. The new version of Helsinki Declarations was approved unanimously by forty-four national medical associations at 7 October 2000 during the World Medical Assembly in Edinburgh.

No doubt there is a link between ethics and religion, although some differences do exist (1,2,3,4). Thus, ethics tells us the difference between good and bad, and establishes the principles and moral norms that regulate professional conduct in human activities. In other words, ethics establishes what is acceptable and unacceptable in our profession. Ethics provides framework for legislation, but it is not a law.

Ethics is a dynamic field that follows the scientific developments, and ethical beliefs are not immutable, they can change over time, but are still disputed. On the other hand, religion settles the difference between good and evil and, contrary to ethics, regards good and evil as unchanging over time, immutable, and based on sacred texts. Moreover, religion is the law in some countries; however, the separation of church and state is the hallmark of the modern system of government.

In the practice of gastroenterology and endoscopy, religion and ethics, religious and non religious beliefs meet on many issues on which they may have identical positions, e.g., not causing deliberate harm to patients, or they can diverge, the best example being abortion. Thus, different religions have a similar approach and a similar attitude on many ethical issues like clinical research, informed consent, medical responsibility and organ transplantation.

The different religions are unanimous in allowing clinical research and experimentation on human subjects as long as there is no threat to the life, and that free informed consent is obtained.

However, ethics can differ between religions; for example, blood transfusion is acceptable for all religions, except Jehovah's witnesses. Concerning organ transplantation, there are certain common points for Orthodox, Catholic, Protestant, Muslin, Buddhist and part of Judaism which other religions like Islam, death occurs only when a person's heartbeat has stopped, therefore making it impracticable to transplant from the dead donors. Hinduism and Shintoism are against transplants and this is why there are so few hepatic transplants in Japan (3, 4,5).

International research is clearly not regulated by religions, but it is regulated by the Helsinki Declaration adopted by all member-nations of the World Medical Association in Helsinki in June of 1964 and amended since then several times.

Helsinki Declaration 2000 is much tougher on the duties of the researchers, saying that "*the well-being of the human subject should take precedence over the interests of science and society*" (art.5).

According to ethical principles, each patient has the right to decide whether he or she wishes to participate in a research study after receiving relevant information and being adequately informed. It follows that if a patient is going to give informed consent, he or she is clearly entitled to know that: 1) he is taking part in an experiment; 2) he has the right to know that he may decline to participate; 3) the treatment used in his case is one whose efficacy has not yet been established; 4) he has full right to withdraw his participation.

The principle of obtaining informed consent is central to ethical, legal and professional good practice (5-12). However, situations do exist in which fully informed consent is not possible (e.g., emergency settings); in such situations, treatment can be given only if it is limited to what is immediately necessary to save life.

Yet, difficult questions to answer remain. For instance, what is the use of informed consent for a patient who cannot read or write as often happens in research studies carried out in the Third World? How should the principle of informed consent invented in a western cultural context be applied to non-western cultural context?

The new version of Helsinki Declaration requires much greater disclosure by researchers both to subjects involved and to research ethics commitees.

Finally, it does not matter the country we are coming from and to which religion we belong, we have no option but to practice our research ethics according to the Helsinki Declaration's terms.

WHICH INFORMATION FOR PATIENTS?

How much information needs to be conveyed to the patient is a matter of debate. Over the last three decades, gastroenterology has become more and more technically advanced and consequently more difficult for patients to understand a proposed medical intervention. More efficient, gastroenterology (and particularly gastrointestinal endoscopy) has also become more harmful, being associated with increased risks. Therefore, before performing any investigation or treatment, the duty of all gastroenterologists/endoscopists is to obtain patient's consent after they have received enough information and understood the nature, benefits, risks and alternatives of the proposed medical intervention.

"Informed" means to be someone who knows the facts. "Consent" means permission, voluntary agreement. It follows that if a patient is going to give informed consent for an endoscopic procedure, he/she must be informed first about: 1) the nature of the proposed procedure; 2) underlying reasons why the procedure is necessary and its goals; 3) the risks and complications of the procedure; 4) the alternatives to the proposed procedure; 5) the additional problems occurring during the procedure when the patient is unconscious or otherwise unable to make a decision.

How much information needs to be conveyed? Some patients wish to know all aspects; clearly, in this case there is no doubt that a full explanation should be given. At the other extreme are the patients who do not want to know and like to leave themselves in the hands of the doctors (most of the patients from developing countries are in this category). When a person has a right to self-determination, she has a right to know and a right to know as well.

Is it a good idea to tell everyone everything? The endoscopist may withhold information which he judges that its disclosure would cause the patients serious harm.

The information must be clear so that the patient understands the nature, benefits and risks of the proposed procedure. The use of written materials, diagrams and other audiovisual materials to explain the procedure can be useful, but are not substitutes for the doctor-patient interaction. The doctor should ensure that information he has given was understood as far as possible.

Who should obtain the patient's consent? The answer is the doctor involved in the procedure. If the doctor is not able to obtain himself the patient's informed consent, he should delegate a trained and qualified person and this may be an endoscopy nurse.

The written consent should be obtained in cases where: 1) the proposed procedure is complex, or involves significant risks and/or side effects; 2) the procedure is part of a research programme; 3) there may be significant consequences for the patient's employment, social or personal life.

There are four recognized exceptions to the legal doctrine of informed consent: 1) the emergency exception when there is a threat to a patient's life; 2) incompetency - the written consent should be obtained in all cases with serious mental disease; 3) therapeutic privilege-patients who will be harmed by the disclosure necessary to obtain informed consent; 4) waiver - when a patient may elect not to be told the elements of disclosure.

Why give information? Good communication and establishment of a trusting relationship between doctor and patient is the essence of good clinical practice. In the same way that gastroenterologists/endoscopists aim for the best clinical/technical quality of examination, they should also strive to supply the patient with the best quality of information. The patient must cooperate and entrust the physician for the success of the treatment and trust is based on truth.

Finally, respect for persons implies a respect for autonomy. According to this

principle it is the right of persons who are capable of making their own decisions for themselves. The Hippocratic principle "Do not harm" has long been a fundamental anchor of medical ethics, and this is an ethical obligation to improve patients' well being without causing them any harm. In conclusion, informed consent is not only a legal imperative, but is mainly a patient's moral right and a professional moral duty.

Prof. dr. Carol Stanciu

REFERENCES

1. Antaki N., Ethics and religion, in: Medical Ethics, Gastroenterology and Digestive Endoscopy: changing concepts in a changing world, Ed. Escourrou J., *OMED Newsletter Publication*, Rome, Italy, 1998, 11-15.
2. Balistreri W.F., Transplantation for Childhood Liver Disease: An overview, *Liver Transplant Surg*, 1998, 4 (Suppl 1), 518-523.
3. Benjamin M., Turcotte J.G., Ethics, alcoholism and liver transplantation, in: *Liver transplantation and the alcoholic patient*, Lucey M.R., Merion R.M., Beresford T.P. eds., Ed. Cambridge University Press, Cambridge, 1994, 113-130.
4. Devlin J., O'Grady J., Indications for referral and assessment in adult liver transplantation : a clinical guideline, *Gut*, 1999, 45 (suppl VI), 1-22.
5. Perrett W.R., Buddhism, euthanasia and the sanctity of life, *J Med Ethics*, 1996, 22, 309-313.
6. Poynart T., Barthelemy P., Fratte S. et al., Evaluation and efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and stimulated controls, *Lancet*, 1994, 344, 502-507.
7. Proctor D., Price J., Minhas S., Patient Recall and Appropriate Timing for Obtaining Informed Consent for Endoscopic Procedures, *Am J Gastroenterol*, 1999, 94 (4), 967-970.
8. Seaberg E.C., Belle S.H., Beringer K.C., Schivins J.L., Detre K.M., Liver Transplantation in the United States from 1987-1998 : Updated Results from the Pitt-UNOS Liver Transplantat Registry, in: *Clinical Transplants*, Ed. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1998, 17-37.
9. ***, Seeking Patient's Consent: the ethical considerations, *General Medical Council*, 1999.
10. Shepherd H.A., Bowman D., Hancock B., Anglin J., Hewett D., Postal consent for upper gastrointestinal endoscopy, *Gut*, 2000; 46, 37-39.
11. Spriggs M., Autonomy in the face of a devastating diagnosis, *J Med Ethics*, 1998, 24, 123-126.
12. Steinbrook R., Allocating livers - devising a fair system, *N Engl J Med*, 1997, 336, 436-468.

NOUTĂŢI

HORMONII ESTROGENI ŞI HIPERTROFIA VENTRICULARĂ

Michael Kotlikoff , Sidney Fleischer şi colaboratorii au elucidat recent, în studii preliminare efectuate pe animale de laborator, mecanismul prin care hormonii estrogeni întârzie dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi. Studiile lor au condus la identificarea genei FKBP12.6 care codifică o proteină receptoare, ce mediază eliberarea calciului din reticulul sarcoplasmatic, având un rol central în cuplarea excitaţiei şi a contracţiei musculare. Ulterior, s-a observat că dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi la şoarecii deficienţi în gena FKBP12.6 este dependentă de sex : în absenţa genei, numai şoarecii de sex masculin dezvoltă hipertrofie ventriculară stângă importantă, iar femelele tratate în prealabil cu tamoxifen, deci lipsite de intervenţia protectoare a estrogenilor, prezintă acelaşi grad de dezvoltare a hipertrofiei cardiace. Studiile evidenţiază că în prezenţa aceluiaşi defect molecular, care alterează eliberarea intracelulară a calciului şi promovează hipertrofia ventriculară stangă, hormonii estrogeni sunt capabili să asigure o protecţie aproape completă la exemplarele de sex feminin. (Frankish H., Oestrogen has a key role in protecting the female heart from hypertrophy, *The Lancet*, 2002, 359, 1040).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

OXIDUL DE CARBON ENDOGEN CA NOU RADICAL LIBER

I. Haulică, Corina Beşchea Chiriac
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

ENDOGENOUS CARBON MONOXIDE AS NEW FREE RADICAL (Abstract): Initially are presented a few actual data concerning endogenous carbon monoxide (CO) as new gaseous reactive species, emphasizing its synthesis pathways and functional involvements. Endogenous CO sources are mentioned, insisting on the degradation of heme to biliverdine, Fe^{++} and CO by the tissue heme oxygenases. Special attention is given to the biological functions of the heme-heme oxygenase-carbon monoxide system within various tissues and organs, beginning with local vasodilating properties and ending with the central neurotransmitter ones. Concerning the mechanisms of the cardiovascular and neuromediation or modulation actions of CO, experimental proves are presented in favor of the activation of a common pathway with nitric oxide, represented by the cGMP-guanilatecyclase system as main activator of the hyperpolarizing potassium ion channels. For closing, mentions are made both concerning the degree of involvement of CO together with the oxygen and nitrogen reactive species in the occurrence of the functional and biochemical imbalances that generate oxidative stress and to their influence on the heme-heme oxygenase-carbon monoxide system. **Key words**: CARBON MONOXIDE, FREE RADICAL, OXIDATIVE STRESS

Cunoscut încă din secolul al XVII-lea (Moray, 1665) ca gaz toxic formator de carboxihemoglobină blocantă a transportului de O2 la ţesuturi, CO este considerat din 1990 încoace un nou factor endogen gazos prevăzut cu funcţii normale şi patologice de radical liber. Mai întâi, Vreman şi Stevenson (1988) au semnalat că CO endogen rezultă din degradarea hemului sub influenţa enzimei hemoxigenaza. Considerat iniţial ca produs inactiv secundar hemolizei şi metabolizării hemului hemoglobinic în biliverdină şi fier liber, CO a fost studiat ulterior din punct de vedere al proprietăţilor sale biologice. Una din primele dovezi experimentale în favoare participării CO endogen la autoreglarea tonusului vascular a fost adusă de cercetările lui Graser şi col. (1990) privind efectele sale miorelaxante pe vasele coronare porcine. Proprietăţi vasodepresoare asupra musculaturii netede au fost constatate ulterior pe numeroase alte preparate (Furchgott şi Jothianandan, 1991), inclusiv sfincterele esofagian inferior (Ny şi col., 1996) şi anal intern (Rattan şi Chakder, 1993).

La rândul lor, neurofiziologii au precizat că CO se găseşte şi în creier cu rol posibil de mesager chimic gazos implicat împreună cu NO în neurotransmiterea sau modularea chimică centrală (Verma şi col., 1993).

În ultimii ani s-au acumulat suficiente dovezi experimentale în favoarea participării sistemului hemoxigenază-CO la numeroase alte procese fiziopatologice începând cu bolile cardiovasculare, pulmonare, hepatice şi renale şi sfârşind cu reacţiile imune şi transplantul de organe (Otterbein şi Chai, 2000). Astfel CO a fost transformat dintr-un gaz toxic ucigător în factor de reglare a unor importante funcţii biologice.

SURSE ENDOGENE DE CO

Formarea şi eliberarea CO depinde de conţinutul în hem rezultat din degradarea hemoglobinei şi de prezenţa hemoxigenazei. Cu cât hemoliza producătoare de hem circulant va fi mai intensă cu atât eliberarea de CO rezultat din degradarea acestuia de către hemoxigenază va fi mai mare.

La rândul său, enzima hemoxigenază (HO) se găseşte sub trei forme în aproape toate ţesuturile şi organele mamiferelor, excepţie făcând doar hematiile lipsite de hemoxigenază (Vreman şi Stevenson, 1988). Spre deosebire de HO-1 care este o hemoproteină de 32 kDa larg distribuită în organism şi prevăzută cu proprietăţi enzimatice inductibile de către ultraviolete, metale grele, hipoxie, endotoxine, şoc caloric, oxid nitric, prostaglandine sau peroxidul de hidrogen, HO-2 este izoenzimă constitutivă de 36 kDa prezentă mai ales în creier şi testicule. Cea de a treia izoformă a hemoxigenazei (HO-3) are 33 kDa şi posedă acţiuni degradative mai slabe asupra hemului decât primele două izoenzime. Toate realizează clivarea prin oxidare a punţilor de carbon ale hemului, eliberând cantităţi echimolare de biliverdină, oxid de carbon şi fier liber (Stevenson, 2000) (fig. 1).

Distribuţia tisulară a celor trei enzime ale HO diferă de la un organ la altul. În timp ce la nivelul splinei predomină HO-1, ţesutul nervos şi testicular sunt bogate în HO-2. Ficatul şi musculatura netedă conţin ambele izoenzime în cantităţi aproximativ egale. Cele mai mari concentraţii se găsesc însă la nivelul musculaturii netede a vaselor de rezistenţă, ţesutului nervos şi endoteliului vascular (Wang, 1998). Dozarea activităţii enzimatice a hemoxigenazelor a fost realizată fie gazcromatografic în funcţie de CO eliberat, fie radioizotopic sau spectrofotometric în funcţie de fierul marcat ($^{55}Fe^{2+}$) al hemului ori de bilirubina rezultată din degradarea biliverdinei (Stevenson, 2000). În cazul dozărilor gazcromatografice a hemoxigenazei, valorile cele mai mari de CO eliberat au fost găsite în splină, ficat, intestin, creier, rinichi şi cord. Acestea au variat între 3,54 ± 1,26 nmoli CO/h/mg proteine în cazul splinei şi 0,78 ± 0,12 nmoli CO/h/mg proteine la nivelul pulmonului (Vreman şi Stevenson, 1988). Activarea hemoxigenazei de către clorura de cobalt a determinat creşterea semnificativă a acti-

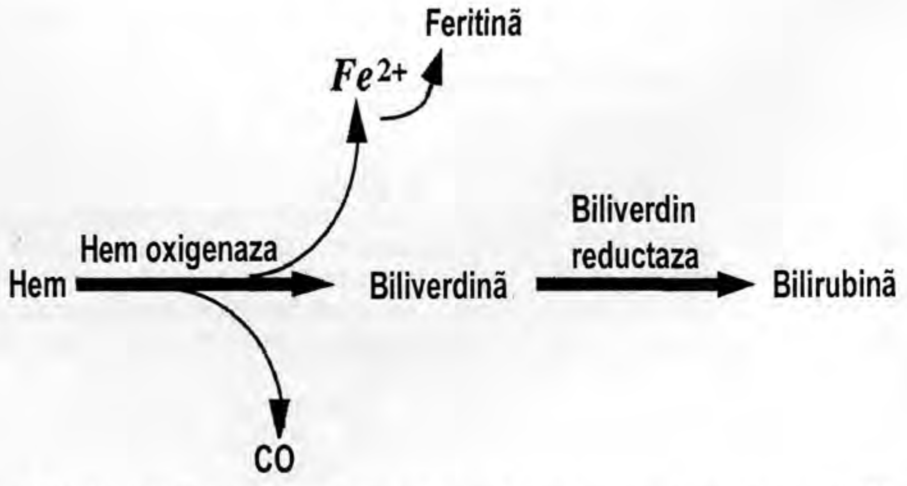

Feritină
Fe^{2+}
Hem oxigenaza
Hem
Biliverdină
Biliverdin reductaza
Bilirubină
CO

Fig. 1. Metabolizarea enzimatică a hemului de către hemoxigenaze (Otterbein şi col., 2000)

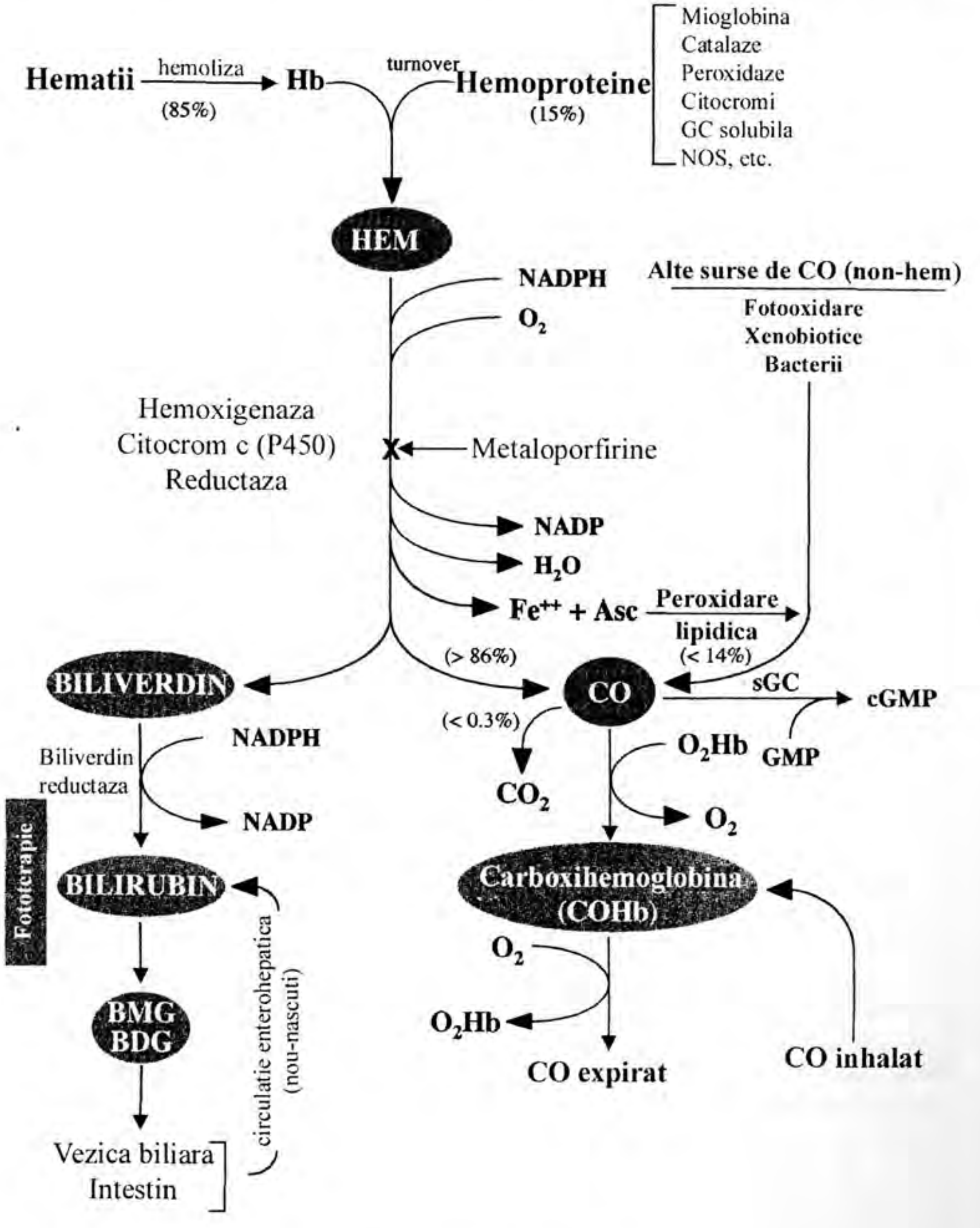

Hematii
hemoliza
(85%)
Hb
turnover
Hemoproteine
(15%)
Mioglobina
Catalaze
Peroxidaze
Citocromi
GC solubila
NOS, etc.
HEM
NADPH
O_2
Alte surse de CO (non-hem)
Fotooxidare
Xenobiotice
Bacterii
Hemoxigenaza
Citocrom c (P450)
Reductaza
Metaloporfirine
NADP
H_2O
Fe^{++} + Asc
Peroxidare lipidica
(< 14%)
(> 86%)
BILIVERDIN
CO
sGC
cGMP
GMP
(< 0.3%)
CO_2
O_2Hb
O_2
Biliverdin reductaza
NADPH
NADP
Fototerapie
BILIRUBIN
Carboxihemoglobina (COHb)
circulatie enterohepatica (nou-nascuti)
O_2
O_2Hb
BMG BDG
Vezica biliara
Intestin
CO expirat
CO inhalat

Fig. 2. Căile de degradare a hemului (Stevenson, 2000)

vităţii sale enzimatice numai la nivelul ficatului de la 2,70 la 11,70 nmoli CO/h/mg proteine.

Hipoxia intensifică de asemenea activitatea HO-1 inductibile, îndeosebi endotelială şi pulmonară (Monterlini şi col., 2000). Activând HO endotelială, hipoxia reduce prin excesul de CO format, reactivitatea musculaturii netede vasculare la substanţe vasoconstrictoare de tipul fenilefrinei, catecolaminelor şi endotelinei (Condill şi col., 1998). Fenomene inverse de inhibare a hemoxigenazelor produc metaloporfirinele din categoria protoporfirinelor şi mezoporfirinelor de crom, zinc, mangan, nichel sau cositor (Vreman şi col., 1996). Puternice proprietăţi inhibitorii asupra hemoxigenazelor din splină, creier şi ficat exercită şi deuteroporfirinele de crom şi zinc (Vreman şi col., 1996). Într-un studiu recent Wagener şi col. (1999) utilizând oligo-nucleotide antisens au evidenţiat prezenţa HO-1 şi HO-2 la nivelul musculaturii netede gastrointestinale, iar Rattan şi Chakder (2000) au precizat căi inhibitorii hemoxigenazelor şi mai ales zinc-protoporfirina deprimă în oarecare măsură şi efectele relaxante ale stimulării nonadrenergice şi noncolinergice, fără să afecteze conţinutul şi acţiunile locale ale oxidului nitric.

De precizat că hemul rezultat din hemoliza hemoglobinei nu este singura sursă de CO endogen. Cantităţi de până la 15% rezultă din degradarea hemoproteinelor de tipul mioglobinei şi a unor substraturi enzimatice asupra cărora acţionează catalazele, peroxidazele, citocromii, guanilatciclaza şi chiar nitroxidsintetaza (Stevenson şi col., 2000). Mici concentraţii pot apare fără participarea HO şi în timpul peroxidării lipidice a unor surse neheminice de CO produse de către fotooxidare, xenobiotice sau bacterii. Ansamblul căilor de degradare a hemului şi formare a CO este prezentat în fig. 2.

La om, capacitatea de formare a CO pe kgcorp este de 2-3 ori mai mare la nou-născuţi decât la adulţi. În condiţii patologice de hemoliză intensă sau turnover hemoproteic crescut, producerea CO poate creşte până la 160 mmoli/h (Coburn şi col., 1963). Analiza în infraroşu a CO din aerul expirat al adulţilor a evidenţiat valori bazale de 0,63 ppm şi creşteri tranzitorii de până la 1,54 ppm sub influenţa oxigenului inspirat. Valori crescute au fost găsite în aerul expirat la diabetici şi astmatici (Yamara şi col., 1999).

IMPLICAŢII FUNCŢIONALE

Pe plan funcţional s-au acumulat suficiente dovezi experimentale în favoarea participării CO endogen ca moleculă gazoasă semnal, implicată în autoreglarea unor funcţii normale şi patologice la mamifere şi om. O atenţie deosebită s-a acordat proprietăţilor cardiovasculare ale sistemului hemoxigenază-CO. Efecte miorelaxante şi vasodilatatoare ale CO exogen au fost semnalate mai întâi la nivelul vaselor coronare de şobolan (Mc Grath şi Smith, 1984) şi porc (Graser şi col., 1990) şi reproduse ulterior pe inele de artere pulmonare de iepure (Steinhorn şi col., 1994), aortă toracică, arteră hepatică de şobolan (Zygmunt şi col., 1994), şi vase cerebrale de câine (Komuro şi col., 2001).

Pentru a se obţine informaţii asupra implicaţiilor vasculare ale CO endogen s-a recurs la diverşi activatori şi inhibitori ai hemoxigenazelor, constatându-se modificări importante atât ale tonusului vascular bazal cât şi ale presiunii arteriale ca urmare a excesului sau deficitului de CO.

În timp ce inductorii activităţii enzimatice a HO-1 şi HO-2, inclusiv hemul crescând biosinteza CO provoacă scăderea rezistenţei periferice şi efecte vasodilatatoare locale, inhibitorii hemoxigenazelor determină vasoconstricţie şi creşterea presiunii arteriale (Johnson şi col., 1999). Pe această bază s-a făcut presupunerea că deficitul tisular de hemoxigenază eliberatoare de CO din hemul circulant ar putea constitui una din cauzele tonusului vascular crescut în hipertensiunea arterială. În acest sens pledează şi faptul că administrarea cronică de activatori ai hemoxigenazei frânează dezvoltarea hipertensiunii spontane la şobolan. Efectul miorelaxant şi vasodilatator local se realizează ca şi în cazul NO, prin mecanismul activării guanilatciclazei citozolice şi a formării de GMP ciclic prevă-zut cu proprietăţi activatoare a canalelor membranare de K^+ hiperpolarizant şi inhibitorii ale Ca^{++} depolarizant (Prabhakar, 1999).

Acţiunea miorelaxantă vasodilatatoare locală a CO, deşi este mai slabă decât a NO, este întregită în cazul reacţiilor hipotensoare generale de o componentă nervoasă centrală realizată prin intermediul neuronilor de la nivelul nucleului bulbar al tractusului solitar şi a zonei reflexogene sinocarotidiene (Prabhakar, 1999). Ambele structuri neurovasculare fiind bogate în hemoxigenază induc prin excesul de CO format, reacţii neuroreflexe inhibitorii cu răsunet cardiovascular depresor. Microinjectarea unui inhibitor de hemoxigenază în NTS provoacă creşterea presiunii arteriale la şobolan, iar administrarea locală a CO determină reacţii inverse depresoare (Johnson şi col., 1999).

Cea de a doua implicaţie funcţională importantă a CO endogen priveşte participarea acestuia la realizarea mediaţiei chimice gazoase centrale. Cantităţi dozabile de CO au fost identificate la nivelul hipota-

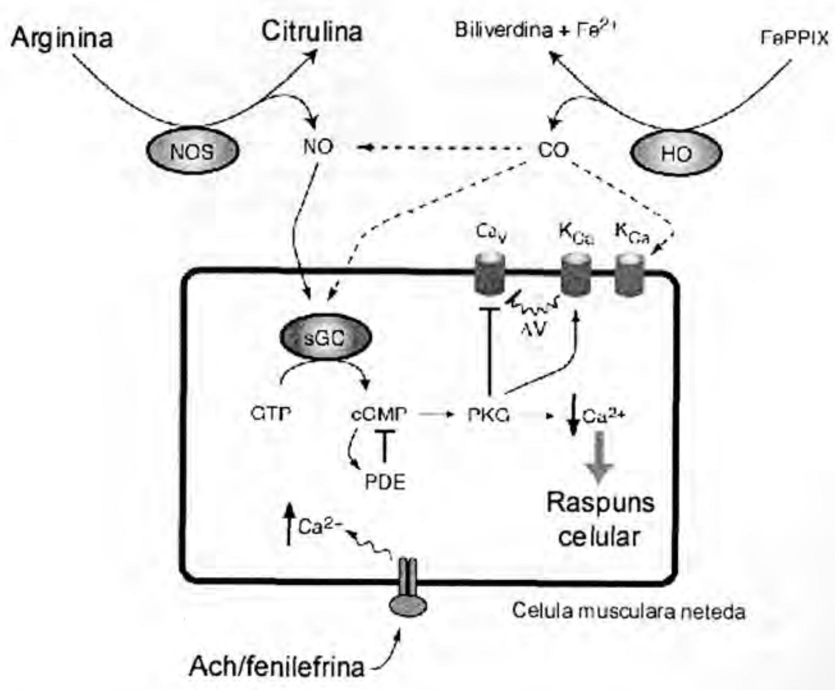


Fig. 3. Interrelaţiile NO-CO la nivelul celulelor musculare netede (Cary şi Marletta, 2001)

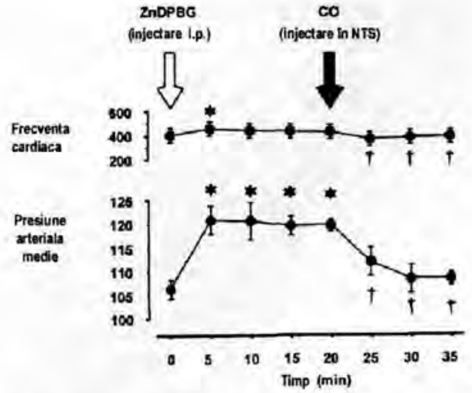


Fig. 4. Variaţiile presiunii arteriale şi frecvenţei cardiace înainte şi după administrarea de ZnDPBG (45 mM/kg i. p.) şi microinjecţie de ser saturat cu CO (100 nL) în NTS la şobolani neanesteziaţi (Johnson şi col., 1997)

lamusului cu rol eliberator de oxitocină, vasopresină şi CRH, efecte realizate prin mecanismul activării sistemului guanilat-ciclază-GMP ciclic (Maines şi col., 1997). Rolul cuplului hemoxigenază-CO cerebral a fost amplu studiat pe secţiuni de hipocampus, constatându-se creşterea de lungă durată a potenţialului electric postsinaptic în prezenţa CO şi blocarea potenţării respective de către inhibitorii hemoxigenazei.

Ca mediator chimic gazos, CO difuzează ca şi NO atât în sens anterograd - postsinaptic cât şi retrograd - presinaptic, contribuind la realizarea fenomenului de potenţare sinaptică de lungă durată (Hawkins şi col., 1994). Fixându-se pe nucleul heminic al guanilat-ciclazei, CO activează cascada enzimatică formatoare de GMP ciclic în ambele teritorii sinaptice, potenţând modificările electrochimice neuronale care stau la baza proceselor plastice de memorare şi învăţare. Prin acelaşi mecanism al formării de GMP ciclic cerebral se admite că CO endogen participă la modularea hiperalgeziei, febrei endotoxinice, durerii inflamatorii şi musculaturii netede vasculare (Steiner şi col., 2001).

De remarcat că atât la nivel vascular şi cerebral cât şi în alte teritorii neuroefectoare, CO interacţionează cu NO, realizând reacţii cumulative directe şi indirecte, producătoare în funcţie de doză nu numai de fenomene adaptative locale ci şi de stres oxidativ (Thom şi col., 1997) generator de stări patologice. La baza lor stau interferări complexe atât cu NO cât şi cu radicalii liberi ai O_2. La nivelul celulelor endoteliale de exemplu, CO determină eliberare de NO şi formare de peroxinitrit rezultat din cuplarea NO cu radicalul superoxid, prevăzut cu binecunoscute proprietăţi toxice celulare. Fenomene asemănătoare se produc la nivelul parenchimului pulmonar, vaselor renale şi plachetelor sanguine.

Mecanismul de producere a stresului oxidativ de către excesul de CO endogen are la bază dezechilibre oxido-reductoare complexe insuficient cunoscute. Dacă este vorba numai de inhibarea de către CO a citocromului P450 şi nitroxidsintetazei (Wang, 1998) însoţită de deficitul de NO necesar neutralizării speciilor radicalare ale O_2, sau intervin şi mecanisme de alterare a citoprotecţiei antioxidante de către hemoxigenază cum s-a constatat la nivel pulmonar (Otterbein şi col., 2000), rămâne de precizat.

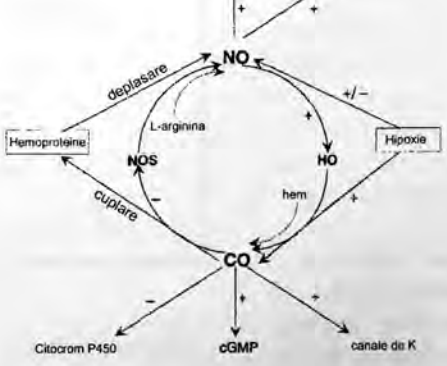


Fig. 5. Interferări posibile ale formării şi inactivării CO şi NO (Wang 1998)

Un veritabil mecanism de feedback pare să existe între căile formatoare de NO şi CO (Wang, 1998). În timp ce NO intensifică formarea CO prin activarea hemoxigenazei, CO reduce generarea de NO ca urmare a inhibării nitroxidsintazei (NOS).

Hipoxia şi hemoproteinele pot activa sau inhiba NO prin intermediul CO ca factor modulator al biosintezei şi proprietăţilor acestuia.

Dubii rezonabile persistă în ceea ce priveşte substratul heminic necesar generării CO în cantităţi suficiente de către hemoxigenazele celulare. Atât hemul liber rezultat din degradarea hemoglobinei cât şi cel rezultat din metabolizarea hemoproteinelor tisulare s-ar găsi după unii autori (Carz şi Marletta, 2001) în concentraţii sub limita eficienţei enzimelor respective. Astfel de remarci sugerează că alte căi de formare şi acţiune sunt posibile în afara celor identificate până în prezent.

BIBLIOGRAFIE

1. Cary S.P.L., Marletta M.A., The case of CO signaling: why the jury is still out, *J Clin Invest*, 2001, 107, 9, 1071-1073.
2. Caudill T.K., Resta Th.C., Kanagy N.L., Walker B.R., Role of endothelial carbon monoxide in attenuated vasoreactivity following chronic hypoxia, *Am J Physiol*, 1998, 275, R1025-1030.
3. Coburn R.F., Blakemore W.S., Forster R.E., Endogenous carbon monoxide production in man, *J Clin Invest*, 1963, 42, 1172-1178.
4. Furchgott R.F., Jothianandan D., Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light, *Blood Vessels*, 1991, 28, 52-61.
5. Graser T., Vedernikov Y.P., Li D.S., Study on the mechanism of carbon monoxide induced endothelium-independent relaxation in porcine coronary artery and vein, *Biomed Biochim Acta*, 1990, 4, 293-296.
6. Hawkins R.D., Zhuo M., Arancio O., Nitric oxide and carbon monoxide as possible retrograde messengers in hypocampal long-terme potentiation, *J Neurobiol*, 1994, 25, 652-665.
7. Johnson R.A., Kozma F., Colombari E., Carbon monoxide: from toxin to endogenous modulator of cardiovascular functions, *Braz J Med Biol Res*, 1999, 32, 1-14.
8. Komuro T., Borsody M.K., Ono S., Marton L.S., Weir B.K., Zhang Z.D., The vasorelaxation of cerebral arteries by carbon monoxide, *Exp Biol Med*, 2001, 226 (9), 860-865.
9. Maines M.D., The heme oxygenase system, a regulator of second messenger gases, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37, 517-554.
10. McGrath J.J., Smith D.L., Response of rat coronary circulation to carbon monoxide and nitrogen hypoxia, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1984, 177, 132-136.
11. Motterlini R., Foresti R., Bassi R., Calabrese V., Clark J.E., Green C.J., Endothelial heme oxygenase-1 induction by hypoxia. Modulation by inducible nitric-oxide synthase and s-nitrosothiols, *J Biol Chem*, 2000, 275, 13613-13620.
12. Ny L., Alm P., Ekstrom P., Larsson B., Grundemar L., Andersson K.E., Localization of heme oxygenase and functional effects of carbon monoxide in the feline lower oesophageal sphincter, *Br J Pharmacol*, 1996, 118 (2), 392-399.
13. Otterbein L.E., Choi A.M.K., Heme oxygense: colors of defense against cellular stress, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 279, L1029-L1037.
14. Prabhakar N.R., NO and CO as second messengers in oxygen sensing in the carotid body, *Respiration Physiol*, 1999, 115, 161-168.
15. Rattan S., Chakder S., Influence of heme oxygenase inhibitors on the basal tissue enzymatic activity and smooth muscle relaxation of internal anal sphincter, *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 293, 3, 1009-1016.

16. Rattan S., Chakder S., Inhibitory effect of CO on internal anal sphincter. Heme oxygenase inhibitor inhibits NANC relaxation, *Am J Physiol*, 1993, 265, G799-G804.
17. Steiner A.A., Branco L., Cerhna Q., Ferreira S.H., Role of heme oxygenase/carbon monoxide pathway in mechanical nociceptor hypersensitivity, *Br J Pharmacol*, 2001, 132, 1673-1682.
18. Steinhorn R.H., Morin F.C., Russell J.A., The adventicia may be a barrier specific to nitric oxide in rabbit pulmonary artery, *J Clin Invest*, 1994, 94, 1883-1888.
19. Stevenson D.K., Carbon monoxide detection and biological investigations, *Trans Am Clin Assoc*, 2000, 3, 61-75.
20. Thour S.R., Xu Y.A., Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure, *Chem Res Toxicol*, 1997, 10, 1023-1031.
21. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., Ronnett G.V., Snyder S.H., Carbon monoxide: a putative neural messenger, *Science*, 1993, 259, 381-384.
22. Vreman H.J., Cipkala D.A., Stevenson D.K., Characterization of porphyrin heme oxygenase inhibitors, *Can J Physiol Pharmacol*, 1996, 74, 278-285.
23. Vreman H.J., Stevenson D.K., Heme oxygenase activity as measured by carbon monoxide production, *Anal Biochem*, 1988, 168, 31-38.
24. Wagener F., Silva J.L.D., Farley T., Witte T.D., Kappas A., Abraham N.G., Differential effects of heme oxygenase isoforms on heme mediation of endothelial intracellular adhesion molecule expression, *Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291, 416-423.
25. Wang R., Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor, *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76, 1-15.
26. Yamara M., Sekizawa K., Ishizuka S., Monma M., Sasaki H., Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma, *Eur Respir J*, 1999, 12, 757-760.
27. Zegdi R., Caid R., Perrin D., Boiteau R., Tenaillou A., Exhaled carbon monoxide in mechanically ventilation, *Intensive Care Med*, 2000, 26(9), 1228-1231.
28. Zygmunt P.M., Hogestatt E.D., Grundemar L., Light-dependent effects of zinc protoporphyrin IX on endothelium-dependent relaxation resistant to N-L-arginine, *Acta Physiol Scand*, 1994, 152, 137-143.

NOUTĂŢI

NOI METODE DE EVALUARE A RISCULUI CORONARIAN

Conceptul de „evaluare a riscului", lansat iniţial de Framingham Heart Study şi preluat ulterior şi în alte domenii, reprezintă placa turnantă a cardiologiei preventive. Evaluarea factorilor de risc orientează strategia terapeutică având în vedere faptul că amploarea programului de prevenţie este direct proporţională cu importanţa riscului cardiovascular al fiecărui individ. Combaterea factorilor de risc, până nu de mult utilizată numai ca metodă de prevenţie secundară, devine varianta optimă în prevenţia primară la persoanele considerate ca având risc cardio-vascular înalt. Pentru evaluarea persoanelor cu risc înalt de a face boală coronariană avem nevoie de o serie de investigaţii care să permită măsurarea şi monitorizarea proceselor aterosclerotice la indivizii asimptomatici. În această categorie se înscriu: testele de efort ECG, tomografia computerizată cu fascicul de electroni, angiografia coronariană prin rezonanţă magnetică, tomografia cu emisie de pozitroni, indexul umăr-gleznă şi ecocardiografia B-mod. Dintre investigaţiile biochimice amintim identificarea de elemente noi, cum ar fi proteina C-reactivă şi homocisteina, consideraţi a fi markeri importanţi în evaluarea riscului cardiovascular. (Pearson T.A., New Tools for Coronary Risk Assessment. What Are Their Advantage and Limitations? *Circulation*, 2002, February 19).

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

PREDISPOZIŢIA GENETICĂ ÎN CANCERELE MAMARE ŞI OVARIENE

I. Sandovici, M. Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

THE GENETICS OF BREAST AND OVARIAN CANCER SUSCEPTIBILITY (Abstract). Germline mutations in the tumor suppressor genes BRCA1 and BRCA2 predispose individuals to breast and ovarian cancer. Progress in determining the function of BRCA1 and BRCA2 suggests that they are involved in two fundamental cellular processes: DNA damage repair and transcriptional regulation. During the past years it has become clear that together these genes only account for a small proportion of hereditary site-specific breast and ovarian cancer susceptibility, and that additional genes remain to be identified. Multiple approaches are being used for this purpose, such as linkage analysis in high-risk families, association studies in large case-control studies and searching BRCA1 and BRCA2 modifier genes. Counseling and predictive testing are now available for BRCA1 and BRCA2 genes and these represent the most important prevention ways for familial breast-ovarian cancers. **Key words**: BREAST CANCER, OVARIAN CANCER

Aproximativ una din zece femei va fi diagnosticată pe parcursul vieţii cu un cancer mamar (19). Primul indiciu că ar putea exista o susceptibilitate genetică pentru apariţia cancerului mamar a fost descrierea unor familii cu numeroase asemenea cazuri. Ulterior, mai multe studii epidemiologice au demonstrat faptul că istoricul familial pozitiv este, după vârsta şi apartenenţa la sexul feminin, cel mai important factor de risc, atât pentru cancerul mamar, cât şi pentru cel ovarian. În 1990 studiile de înlănţuire genetică efectuate pentru mai multe familii cu numeroase cazuri de cancer mamar şi ovarian au dus la localizarea pe cromosomul 17q12-21 a primei gene majore pentru susceptibilitatea la cancerul mamar, denumită BRCA1 (9). Doar 15-45% din familiile cu cancer mamar au putut fi asociate cu transmiterea unei mutaţii BRCA1, aceasta fiind prima dovadă a existenţei uneia sau mai multor gene adiţionale de susceptibilitate. Studiul familiilor cu cel puţin un caz de neoplasm mamar la bărbaţi a permis identificarea în 1994 a unei noi gene majore de susceptibilitate localizată pe cromosomul 13q12-q13, denumită BRCA2 (28). Au urmat apoi clonarea celor două gene de către laboratoarele Myriad Genetics din SUA şBRCA1 în 1994 (15), iar BRCA2 în 1995 (29)ţ, precum şi numeroase studii biochimice, genetice şi citologice care au evidenţiat funcţiile multiple ale celor două gene.

În ultimii ani a devenit clar că, în timp ce mutaţiile germinale ale genelor BRCA1 şi BRCA2 sunt responsabile pentru majoritatea familiilor cu transmitere autosomal-dominantă a susceptibilităţii pentru cancerul mamar sau ovarian, împreună, aceste doua gene pot explica doar o mica proporţie din cazurile familiale pentru cele doua localizări neoplazice. În prezent se depun numeroase eforturi pentru identificarea altor gene de susceptibiliate.

ISTORICUL FAMILIAL POZITIV - FACTOR DE RISC PENTRU CANCERUL MAMAR ŞI OVARIAN

Studiile epidemiologice au stabilit în mod clar rolul istoricului familial ca factor de risc major, atât pentru cancerul mamar, cât şi pentru cel ovarian. Astfel, aproximativ 5-10% din femei au mama sau o soră diagnosticate cu neoplasm mamar şi aproximativ un procent dublu au fie o rudă de gradul unu, fie una de gradul doi cu acest diagnostic. Riscul relativ conferit de un istoric familial pozitiv a fost apreciat la aproximativ 2,1 pentru cancerul de sân. Riscul variază însă în funcţie de mai mulţi factori: vârsta la care a fost diagnosticată ruda, numărul rudelor afectate şi relaţia lor biologică (19).

Aproximativ 5-10% din cancerele de sân şi circa 7% din cele ovariene demonstrează un model de transmitere autosomal dominant al predispoziţiei (5). Caracteristicile care sugerează o transmitere autosomal dominantă sunt următoarele:

- Transmiterea verticală a predispoziţiei în succesiunea generaţiilor.

- Atât femeile cât şi bărbaţii pot moşteni o mutaţie BRCA1 sau BRCA2, însă riscul este manifestat în special de femei. Cu toate acestea, un bărbat care moşteneşte mutaţia predispozantă şi nu prezintă nici o dovada a acesteia, poate să o transmită mai departe la fiii sau fiicele sale.

- Riscul de recurenţă de 50%: atunci când un părinte este purtător al unei mutaţii autosomal-dominante, fiecare dintre copiii săi va avea un risc de 50% de a moşteni acea mutaţie.

- Alte trăsături sunt: vârsta mai precoce faţă de cazurile sporadice (fără risc genetic asociat), dezvoltarea unor cancere bilaterale sau cancere primare multiple (de exemplu, cancer de sân şi cancer de ovar la aceeasi persoană).

Corectitudinea şi caracterul complet al istoricului familial sunt extrem de importante pentru aprecierea corectă a riscului de recurenţă. Cauzele principale care limitează informaţiile aduse de anamneza familială sunt superficialitatea efectuării acesteia de către medic, dar şi necunoaşterea datelor despre rudele bolnave a persoanelor cu cancer. Familiile mici sau cu decese premature de alte cauze pot limita şi mai mult informaţiile obţinute în cadrul unui istoric familial. Mai mult, atunci când mutaţia este moştenită pe linie paternă, aceasta implică rude bolnave mai îndepărtate pentru pacientă si, ca urmare, informaţiile sunt mai dificil de obţinut.

GENELE BRCA1 ŞI BRCA2 - GENE MAJORE PENTRU PREDISPOZIŢIA LA CANCERELE MAMARE ŞI OVARIENE

Gena BRCA1 este o genă mare, ocupând peste 100 kb ADN genomic în regiunea cromosomului 17q21. Este alcatuită din 24 de exoni, 22 dintre aceştia codificând o proteină ce conţine 1863 aminoacizi. Exonul 11 este în mod particular foarte voluminos. O caracteristică structurală foarte importantă este densitatea crescută a ADN-ului de tip repetitiv (42% repetiţii *Alu* şi 5% repetitii non-*Alu* (27)), ceea ce ar putea explica instabilitatea genomică şi frecvenţa crescută a mutaţiilor somatice la nivelul acestei gene. Proteina BRCA1 conţine mai multe domenii funcţionale (fig. 1), printre care un domeniu RING-finger la capătul N-terminal şi două domenii BRCT localizate în tandem la capătul C-terminal. Prin intermediul acestor domenii, proteina BRCA1 interacţionează cu numeroase alte proteine (tab. I), ceea ce explică multitudinea funcţiilor sale (26,27,30).

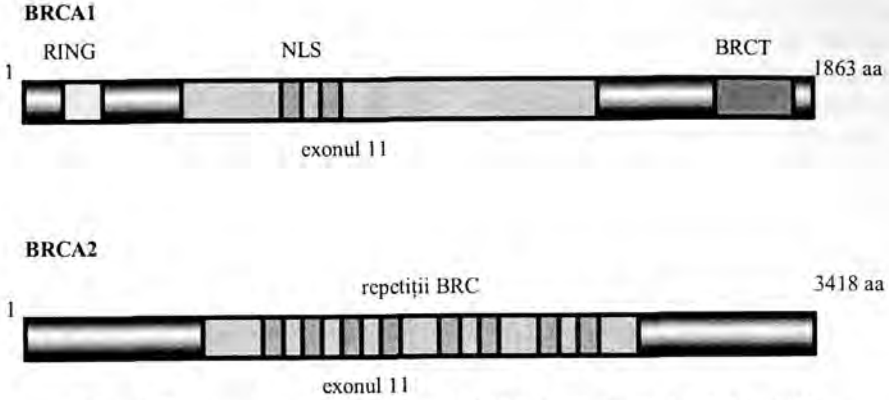


Fig. 1. Structura genelor BRCA1 şi BRCA2 (după Zheng L. et al., 2000)

TABELUL I

Proteine care interacţionează cu BRCA1 şi BRCA2

Proteina	Funcţia acesteia	Domeniul cu care interacţionează (aa)
BRCA1 BARD1 BAP1 receptorul estrogenic E2F ATF HDAC1 şi HDAC2 CtIP ARN helicaza A BRCA2 p53 pRB receptorul androgenic p300/CBP importina α RAD51 RAD50 c-MYC	ubiquitinare deubiquitinare factor de transcripţie ligand-sensibil reglator al ciclului celular factor de transcripţie histon-deacetilaze, rol în remodelarea cromatinei corepresor al transcripţiei, leagă CtBP component al complexului ARN-polimerază II repararea rupturilor ADN bicatenare factor de transcriptie, supresie tumorală reglarea ciclului celular, supresie tumorală factor de transcripţie ligand-sensibil coactivator transcripţional transportul nuclear repararea rupturilor ADN bicatenare repararea ruturilor ADN bicatenare factor de transcriptie, oncogena	RING (1-101) RING (1-100) domeniul N-terminal (1-300) domeniul N-terminal (1-76) RING (1-101) BRCT (1536-1863) BRCT (1561-1863) BRCT (1650-1800) BRCT (1314-1863) exonul 11 (224-500) şi BRCT exonul 11 (304-394) şi BRCT exonul 11 (758-1064) şi BRCT RING (1-303) şi BRCT NLS (303-701) exonul 11 (758-1064) exonul 11 (341-748) exonul 11 (175-511)
BRCA2 RAD51 BRCA1 P/CAF BRAF-35	repararea rupturilor ADN bicatenare repararea rupturilor ADN bicatenare histon-acetilaza, remodelarea cromatinei progresia ciclului celular	repetiţiile BRC (1009-2083) ? domeniul N-terminal (290-453) repetiţiile BRC (1648-2190)

Gena BRCA2 are o lungime de aproximativ 70 kb şi conţine 26 exoni, primul fiind netranslat. Ca şi gena BRCA1 şi gena BRCA2 conţine un procent crescut de elemente repetitive: 20% repetiţii *Alu* şi 27% secvenţe LINE şi MER (27). De asemeni, exonul 11 este foarte voluminos. Proteina BRCA2 este alcătuită din 3418 aminoacizi şi nu pare a avea omologie structurală cu nici o altă proteină descrisă anterior.

Prevalenţa purtătorilor unei mutaţii germinale BRCA1 ori BRCA2 în populaţia generală este apreciată în prezent la aproximativ 1/500 - 1/1000, cu valori de peste 1% în anumite populaţii, precum cea a evreilor Ashkenazi (5). Împreună, aceste mutaţii sunt responsabile pentru 26-90% din cancerele de sân şi ovar cu caracter ereditar, valorile mai mari fiind valabile pentru familiile în care cele două localizări sunt asociate.

Riscul unei femei purtătoare a unei mutaţii germinale BRCA1 de a dezvolta un cancer de sân este de aproximativ 80% până la vârsta de 70 de ani şi de 60% pentru un cancer ovarian (23). De asemenea, bărbaţii purtători ai unei mutaţii BRCA1 au un risc de trei ori mai crescut pentru dezvoltarea unui cancer de prostată faţă de populaţia generala (risc cumulativ de 8% pana la 70 de ani). Ambele sexe au, de asemeni, un risc de circa 6% pentru dezvoltarea unui cancer de colon până la vârsta de 70 de ani (27).

În cazul mutaţiilor germinale BRCA2, riscul pentru cancerul mamar este crescut la ambele sexe (60-85% pentru sexul feminin şi 6% pentru cel masculin, ceea ce reprezintă o creştere de 100 de ori faţă de riscul din populaţia generală (5)). Riscul pentru apariţia unui cancer ovarian este de 10-20% şi, de asemeni, la ambele sexe se remarcă creşterea riscului şi pentru alte localizări neoplazice: pancreas, vezica urinară, tractul biliar, stomac, melanoame.

Spectrul mutaţiilor este extrem de divers pentru ambele gene, până în prezent fiind identificate peste 600 mutaţii diferite la nivelul genei BRCA1 şi peste 450 la nivelul BRCA2 acestea putând fi localizate pe întreaga lungime a celor două gene (19). Majoritatea acestor mutaţii determină decalarea cadrului de lectură (frameshift), dar au fost evidenţiate şi mutaţii cu sens greşit ori deleţii mari, acestea din urmă cu o frecvenţă crescută datorită prezenţei secvenţelor ADN de tip repetitiv care facilitează recombinările inegale. O categorie aparte o reprezintă mutaţiile cu "efect fondator" - mutaţii care au o frecvenţă crescută într-o anumită populaţie, considerate a fi rezultatul unui prim eveniment mutaţional care a avut loc cu multe generaţii în urma şi s-a transmis apoi în acea populaţie. De exemplu, mutaţiile 185delAG şi 5382insC la nivelul genei BRCA1, ori 6174delT la nivelul genei BRCA2 care au o frecvenţă foarte crescută în populaţia evreilor Ashkenazi. Asemenea mutaţii cu efect fondator au fost identificate mai recent şi pentru alte populaţii izolate geografic, precum în Islanda ori nordul Finlandei.

Cancerele de sân care apar la femeile purtătoare ale unei mutaţii germinale BRCA1 par a asocia mai frecvent tipul histologic medular şi grading-ul histologic G3, iar în cazul mutaţiilor germinale BRCA2 pare a exista un exces al subtipului histologic lobular. În cazul cancerelor ovariene, forma de adenocarcinom seros este întâlnită doar la 60% din pacientele cu forma ereditară, comparativ cu 94% din cazurile sporadice.

Supravieţuirea pacientelor cu neoplasme de sân ereditare nu pare să difere de cea a pacientelor cu forme sporadice. În schimb, se pare că există un risc mai crescut pentru pentru dezvoltarea unui cancer de sân controlateral. în cazul cancerelor de ovar dezvoltate la purtătoarele unor mutaţii germinale BRCA1, există studii care atestă o supravieţuire semnificativ mai bună faţă de formele sporadice, pentru stadii clinice similare.

Studiile biochimice, genetice şi citologice au evidenţiat multiple funcţii ale proteinelor BRCA1 şi BRCA2, dar cele mai importante sunt:

Intervenţia în repararea leziunilor ADN

Proteinele BRCA1 şi BRCA2 intervin în repararea rupturilor ADN bicatenare, atât pe calea recombinării omologe, cât şi pe cea a legării capetelor neomologe. Acest rol este sugerat de interacţiunile biochimice dintre BRCA1 ori BRCA2 şi alte proteine cunoscute a fi implicate în aceste căi de reparare a leziunilor ADN, precum:

- RAD50, care face parte din complexul RAD50/MRE11/NBS1, cu rol în procesarea capetelor ADN rezultate în urma rupturilor bicatenare (26);
- RAD51, care intervine în schimbul catenelor, o etapă mai tardivă în cadrul recombinării omologe (30);
- H2AX, membru al familiei histonelor H2A, interacţiune ce sugerează un rol în modificarea structurii locale a cromatinei

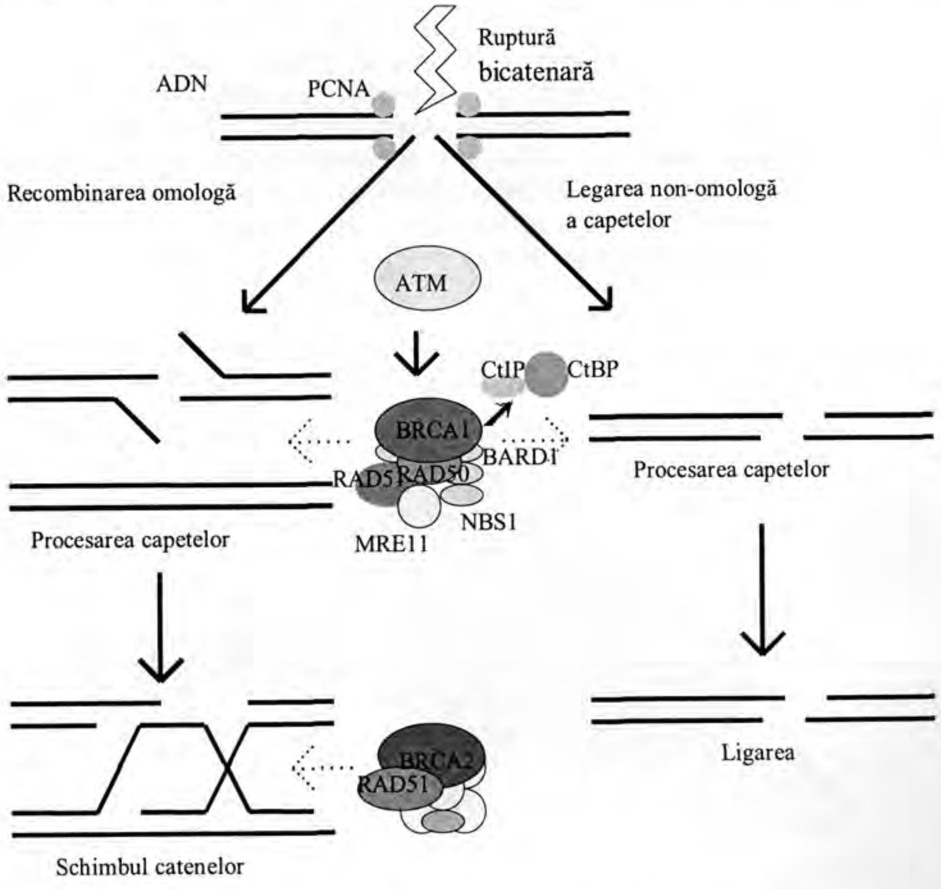


Fig. 2. Intervenţia proteinelor BRCA1 şi BRCA2 în procesul de reparare a rupturilor ADN bicatenare

şi uşurarea accesului celorlalte proteine implicate în procesele de reparare (27).

Ca răspuns la apariţia leziunilor ADN, proteina BRCA1 suferă procese de fosforilare diferite de cele din cursul tranziţiei G1-S a ciclului celular. BRCA1, RAD51 şi BARD1 se localizează împreună la nivelul regiunilor cromosomice care suferă procese de replicare a ADN, regiuni marcate prin ataşarea PCNA (antigenul nuclear de proliferare celulară). Fosforilarea BRCA1 este dependentă de proteina ATM implicată în producerea bolii ataxia-telangiectazia (26). Ca urmare a fosforilării, BRCA1 disociază de partenerul sau CtIP, care se va uni cu CtBP (fig. 2).

Mai recent s-a arătat că BRCA1 ar putea fi un component esenţial al unui complex macroproteic denumit BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex) din care fac parte şi complexul RAD50/MRE11/NBS1, MSH2, MSH6, MLH1, ATM, BLM, factorul de replicare C şi PCNA (25). Acest complex ar putea recunoaşte diverse tipuri de structuri ADN anormale, precum rupturile ADN bicatenare, ori împerecherile greşite ale nucleotidelor.

Activitatea de reglare a transcripţiei

Proteina BRCA1 interacţionează cu ARN helicaza A şi cu CtIP, două componente esenţiale ale complexului transcripţional (22). De asemeni, BRCA1 este un component al complexului SWI/SNF ce intervine în remodelarea cromatinei, putând astfel reprima transcripţia prin modificarea structurii locale a cromatinei (fig. 3). BRCA2 interacţionează cu co-activatorul transcripţional P-CAF, care are activitate de histon-acetilază (26). Toate aceste observaţii sugerează împreună că BRCA1 şi BRCA2 ar putea funcţiona ca reglatori ai transcripţiei, această funcţie fiind una dintre activităţile majore care susţin rolul de factor de supresie tumorală. Este posibil ca genele ţintă pentru această activitate de supresie a transcripţiei să fie cele care conţin promotori estrogen-dependenţi, aceasta explicând rolul factorilor hormonali în etiologia cancerelor de sân şi ovariene (30).

MODELUL TUMORIGENEZEI ÎN CANCERUL DE SÂN EREDITAR

În cazul transmiterii unei mutaţii germinale BRCA1 sau BRCA2 toate celulele epiteliale mamare vor fi purtătoare ale acestei mutaţii. În cursul pubertăţii, ca răspuns la creşterea nivelelor estrogenilor, aceste celule proliferează rapid. Este probabil ca aceasta creştere dramatică a ratei proliferării celulare să suprasolicite capacităţile de reparare ale ADN. Pe de altă parte, abundenţa secvenţelor ADN de tip repetitiv din structura celor două gene predispune la deleţii largi, care au fost evidenţiate frecvent prin analize de pierdere a heterozigozităţii (loss of heterozigosity - LOH).

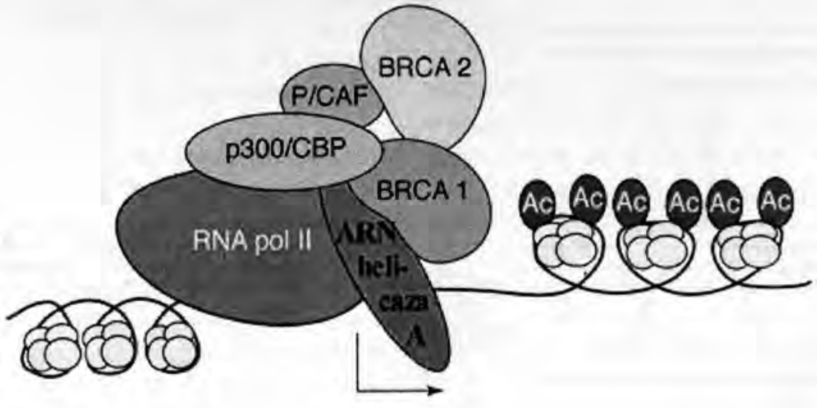


Fig. 3. Interacţiunea proteinelor BRCA1 şi BRCA2 cu complexul transcripţional (după Welsch P.L., 2000)

Majoritatea celulelor care au ambele alele inactive, fiind incapabile să repare leziunile ADN, vor fi eliminate prin apoptoză. Totuşi, este posibil ca, având în vedere ritmul foarte susţinut al proliferării celulare, unele dintre aceste celule să scape mecanismelor apoptozei, cel puţin pentru un interval scurt de timp (27). Deoarece aceste celule sunt deficitare în repararea leziunilor ADN, în acest scurt interval de timp vor apare numeroase alte mutaţii, dintre care unele pot implica gene care controlează ciclul celular şi pot conduce astfel la imortalizarea acestor celule (fig. 4).

Pentru tumorigeneza mediată de BRCA1 sau BRCA2, una dintre aceste gene ţintă este TP53. Celulele care au scăpat mecanismelor apoptozei vor acumula ulterior numeroase alte mutaţii. Date recente arată că amplificarea oncogenei MYB (11) şi inactivarea genei antiapoptotice BCL-2 (7) sunt caracteristice pentru majoritatea tumorilor de sân la femeile purtătoare ale unei mutaţii germinale BRCA1.

Dacă mutaţia somatică a alelei BRCA1 ori BRCA2 normale şi mutaţia genelor critice pentru imortalizare apar în cursul pubertăţii, cancerul de sân va fi un eveniment precoce în cursul vieţii acestor femei. Pe de alta parte, unele femei purtătoare ale unei mutaţii BRCA1 sau BRCA2 dezvoltă boala mult mai târziu sau chiar deloc. La aceste femei este probabil că toate celulele care au suferit mutaţia somatică a celei de a doua alele BRCA1 ori BRCA2 sunt distruse prin apoptoză.

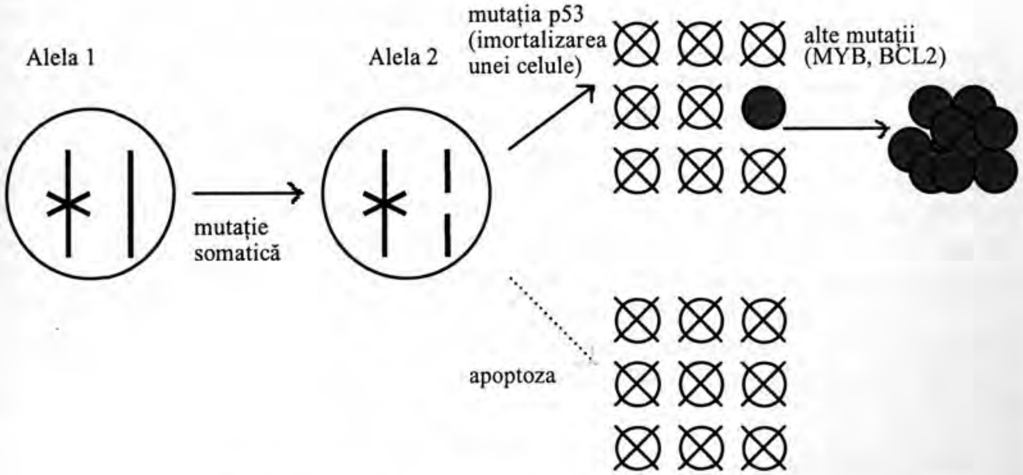


Fig. 4. Modelul tumorigenezei în cancerul de sân ereditar (adaptat după Welcsh P.L., 2001)

ROLUL GENELOR BRCA1 ŞI BRCA2 ÎN CANCERELE DE SÂN ŞI OVAR SPORADICE

Contrar datelor iniţiale, alterarea funcţiei BRCA1 ori BRCA2 este un eveniment relativ frecvent în cancerele de sân şi ovar sporadice, dar aceasta poate să se producă adesea prin mecanisme mai subtile.

Având în vedere densitatea crescută a secvenţelor ADN repetitive în structura celor două gene, primul eveniment mutaţional are loc relativ frecvent în cursul proliferării epiteliale estrogen-dependente din cursul pubertăţii.

Inactivarea celei de-a doua alele poate fi rezultatul unor mecanisme diverse, precum pierderea heterozigozităţii, ori atenuarea transcripţiei prin metilarea insulelor CpG de la nivelul promotorului (fenomen raportat pentru 5-10% din cancerele de sân sporadice şi pentru 15% din cancerele de ovar sporadice, dar numai pentru gena BRCA1 (1)). Atenuarea transcripţiei poate fi indusă şi prin intervenţia unor proteine care reglează activitatea genei BRCA1 (precum Id4, p53, Rb - E2F) ori a genei BRCA2 (NF-kB) (27).

Un alt fenomen poate fi haploinsuficienţa alelei restante în condiţiile de stres generate de proliferarea indusă de estrogeni.

În sfârşit, proteinele BRCA1 şi BRCA2 pot fi inactivate şi posttranscripţional, prin eşecul unor modificări (în special de tipul fosforilărilor) necesare pentru diversele activităţi ale acestor proteine. Au fost identificate o serie de proteine responsabile de asemenea modificări (ATM, ATR şi ChK2 pentru BRCA1, respectiv BUBR1 pentru BRCA2), iar în prezent se cercetează impactul lor în apariţia cancerelor de sân şi de ovar (27, 30).

ALTE GENE CU SUSCEPTIBILITATE CRESCUTĂ PENTRU APARIŢIA CANCERULUI DE SÂN - GENA BRCA3 ?

În timp ce aproape toate familiile cu transmitere aparent autosomal dominantă a riscului atât pentru cancerul mamar cat şi cel ovarian sunt purtătoare ale unei mutaţii germinale BRCA1 ori BRCA2, în 67% din familiile care au cazuri multiple (trei sau mai multe), dar numai de neoplasme mamare nu s-au putut evidenţia mutaţii ale acestor două gene majore. Există mai multe studii care sugerează cu putere existenţa uneia sau mai multor gene cu penetranţă crescută/moderată care contribuie pentru susceptibilitatea la cancerul de sân.

Există câteva sindroame cu transmitere autosomal dominantă sau autosomal recesivă (sindromul Li-Fraumeni, boala Cowden, sindromul Muir-Torre, sindromul Peutz-Jeghers), care asociază şi un risc crescut pentru dezvoltarea unor cancere mamare ori ovariene dar, împreună, acestea sunt responsabile pentru o mică parte din cazuri.

Câteva regiuni genomice, precum 8p12-p22 ori 13q21-q31, au fost intens suspectate a conţine mult căutata gena BRCA3, dar pentru nici una dintre aceste localizări nu există încă date convingătoare (17).

Căutarea genei BRCA3 este dificilă din mai multe motive. În primul rând, asocierea cancerului mamar cu cel ovarian (pentru genele BRCA1 şi BRCA2) ori cu neoplasmul mamar la bărbaţi (în cazul genei BRCA2) a fost recunoscută înainte de identificarea celor două gene şi acest fapt a fost foarte important pentru că a permis ţintirea studiilor pe seturi de familii bine definite fenotipic. Un asemenea fenotip nu există pentru presupusa gena BRCA3. În plus, posibilitatea heterogenităţii genetice, penetranţa mai redusă şi posibila frecvenţă mai redusă a mutaţiilor, complică şi mai mult identificarea altei/altor gene majore.

GENE CU PENETRANŢĂ REDUSĂ

Acestea sunt gene ale căror variante subtile numite polimorfisme (adeseori modificarea unui singur nucleotid în secvenţa genei) pot fi asociate cu o creştere mică sau moderată a riscului relativ pentru cancerul de sân ori de ovar. Asemenea variante sunt relativ frecvente în populaţia generală şi, ca urmare, acest tip de predispoziţie genetică poate fi responsabil pentru mai multe cazuri de cancer decât mutaţiile cu penetranţă crescută ale genelor BRCA1 şi BRCA2. Unele studii estimează o frecvenţă cumulată ale acestor polimorfisme la circa 56% din populaţia generală cu o creştere medie de 1,5 ori a riscului relativ (17, 19).

Căutarea unor asemenea gene asociate potenţial cu un risc pentru cancer se face de regulă pe baza unei plauzibilităţi biologice. În cazul cancerelor de sân şi ovar au fost alese drept candidate pentru creşterea riscului o varietate extrem de largă de gene care intervin în diverse căi, de la detoxifierea carcinogenilor din mediu, la metabolizarea hormonilor ori repararea leziunilor ADN.

Variante ale genelor BRCA1 şi BRCA2

Au fost studiate numeroase variante comune ale genelor BRCA1 şi BRCA2 cu frecvenţe de peste 1% în populaţia generală. Dintre acestea, doar varianta N372H a genei BRCA2 (cu o frecvenţă de aproximativ 6% în populaţia generală) asociază în statusul homozigot 372H un risc relativ de 1,31 (10).

Statusul heterozigot pentru mutaţiile genei ATM

Gena ATM este implicată în producerea bolii ataxia-telangiectazia, afecţiune transmisă autosomal-recesiv caracterizată prin ataxie cerebelară, telangiectazii, imunodeficienţă, sensibilitate la iradiere şi predispoziţie la dezvoltarea unor cancere. Afecţiunea este foarte rară (1 la 100.000 locuitori), în schimb, heterozigoţii au o frecvenţă de aproximativ 1% în populaţia generală. O serie de studii au raportat o creştere semnificativă a riscului pentru cancerul de sân la femeile heterozigote (RR=3,9-6,4). Având în vedere frecvenţa crescută a heterozigoţilor în populaţie, acesta ar putea fi unul dintre factorii de predispoziţie cei mai importanţi pentru cancerul de sân. Ulterior, alte studii au infirmat însă rezultatele iniţiale. Cele mai recente date arată că riscul depinde de tipul particular al mutaţiei. Astfel, heterozigoţii care au o mutaţie ce determină trunchierea proteinei au practic la nivel molecular doar proteina normală, deoarece varianta anormală este instabilă şi se pierde. În schimb, mutaţiile cu sens greşit pot conduce la sinteza unor proteine anormale stabile. În aceasta din urmă situaţie (circa 30% dintre heterozigoţi) riscul pentru cancerul de sân pare a fi cu adevărat crescut. De exemplu, un studiu recent arată că mutaţia cu sens greşit T7271G asociază în statusul heterozigot un RR=12,7 pentru cancerul de sân faţă de populaţia generală (12).

Gene care modifică penetranţa mutaţiilor BRCA1 şi BRCA2

Purtătorii unor mutaţii germinale BRCA1 sau BRCA2 au o variabilitate destul de largă a riscului de dezvoltare a unor cancere mamare sau ovariene, chiar şi în interiorul aceleiaşi familii. Aceasta sugerează intervenţia altor gene care modifică penetranţa acestor mutaţii.

- Astfel, femeile purtătoare ale unei mutaţii BRCA1, având în acelaşi timp cel puţin o alelă a genei pentru receptorul androgenic cu 28, 29 sau 30 de repetiţii CAG la nivelul exonului 1, dezvolta un cancer mamar cu 0,8, 1,8, respectiv cu 6,3 ani mai precoce decât cele care nu sunt purtătoare ale nici unei asemenea alele (20).
- Date preliminare sugerează ca o variantă a genei pentru receptorul progesteronic care conţine o inserţie *Alu* de 306 pb în intronul 7 ar putea fi asociată cu o creştere a riscului (RR=2,4) pentru cancerul ovarian la femeile purtătoare ale unei mutaţii germinale BRCA1 ori BRCA2 care nu au utilizat nicioadată contraceptive orale (21).

- De asemenea, este posibil ca în cazul polimorfismului 135C/G din regiunea netranslată 5' a genei RAD51, alela 135C să inducă o creştere a riscului pentru cancerul de sân şi/sau de ovar la purtătoarele unei mutaţii germinale BRCA2 (14).
- Gena AIB1, membru al familiei coactivatorilor transcripţionali SRC-1, care interacţioneaza cu hormonii steroizi pentru a stimula transcripţia estrogen-dependentă, este amplificată sau hiperexprimată în aproximativ 75% din cancerele mamare. Un studiu recent a arătat că femeile purtătoare ale unei mutaţii germinale BRCA1 şi ale unei alele AIB1 cu cel puţin 28 repetiţii poliglutaminice au un risc relativ de 1,59 de a dezvolta cancer de sân (17).
- Variantele polimorfice CYP17A2 şi HSD17B1 ale acestor două enzime care intervin în metabolismul estrogenilor asociază un risc semnificativ crescut (RR=2,21 dacă sunt prezente patru alele cu risc crescut) în special pentru femeile cu greutate normală (6).

Majoritatea acestor studii sugerează, după cum se observă, că variante ale unor gene ce intervin în căile de semnalizare endocrine pot afecta penetranţa mutaţiilor genelor BRCA1 şi BRCA2. În plus, efectul acestor variante poate fi modulat şi de alte expuneri hormonale, precum utilizarea contraceptivelor orale ori vârsta în momentul primei naşteri.

CONSULTUL GENETIC ÎN CANCERERELE MAMARE ŞI OVARIENE

Persoanele din familiile cu cazuri multiple de cancer de sân şi/sau de ovar trebuie să beneficieze de consult genetic şi, în cazul confirmării prezenţei unor mutaţii germinale BRCA1 ori BRCA2, trebuie incluse în programe de supraveghere sau de utilizare a unor măsuri profilactice. National Comprehensive Cancer Network (NCCN - 1999) (18) recomandă ca femeile din aceste familii sa înceapă autoexaminarea sânilor la vârsta de 25 de ani, ori cu cel puţin 5 ani mai devreme decât cel mai precoce cancer de sân diagnosticat în familie. Examinarea clinică a sânilor, anual ori semianual, trebuie începută la aceeaşi vârsta. Pentru screening-ul cancerului ovarian se recomandă ultrasonografia transvaginală semianuală ori anuală, împreună cu dozarea markerului CA-125, începând cu vârsta de 25-35 de ani (5). Sunt încă discutabile o serie de măsuri profilactice chirurgicale cum ar fi mastectomia sau histero-ooforectomia. Modelele teoretice şi studiile epidemiologice sugerează că aceste metode de chirurgie profilactică descresc riscul dezvoltării acestor neoplazii, dar nu îl abolesc. Pentru bărbaţii purtători ai unei mutaţii BRCA2 trebuie recomandate autoexaminarea sânilor, precum şi examinarea clinică şi mamografia efectuate anual. De asemeni, trebuie efectuat screening-ul pentru cancerul de prostată, deşi nu este încă foarte clar dacă metodele de screening trebuie utilizate pentru aceste cazuri mai precoce sau nu decât pentru populaţia generală.

În era medicinii moleculare este ideal să fie incluse în programele de screening ori profilaxie numai acele persoane care prezinta cu adevarat un risc crescut, utilizând pentru aceasta rezultatele testelor genetice.

Pentru a calcula probabilitatea ca o femeie să dezvolte un cancer de sân, precum şi probabilitatea de a fi purtătoare a unei mutaţii germinale BRCA1 ori BRCA2 au fost utilizate, uneori abuziv, câteva modele de calcul a riscului. Aceste modele variază de la cele bazate pe studii de epidemiologie clinică şcum ar fi modelele Gail (8), Claus (2) şi CASH (Cancer and Steroid Hormon Study), până la modele bazate pe studii de epidemiologie moleculară elaborate după ce au fost identificate genele BRCA1 şi BRCA2 (de exemplu, modelul Couch) (4). Adesea aceste modele conduc la riscuri extrem de variate pentru aceeaşi familie deoarece fiecare dintre ele ia în calcul doar o serie de factori de risc. De exemplu, modelul Gail ţine cont numai de numărul rudelor de gradul unu bolnave şi, de aceea, nu este potrivit în cazul familiilor cu model ereditar de transmitere a bolii şi cazuri multiple.

TABELUL II

Criteriile National Comprehensive Cancer Network 1999 pentru diagnosticul cancerului de sân şi de ovar ereditar (18)

Criterii
1. Membru al unei familii cunoscute a fi purtătoare a unei mutaţii BRCA1 ori BRCA2
2. Istoric personal de cancer de sân: a) diagnosticat înainte de 40 de ani, cu sau fără istoric familial; b) diagnosticat până la 50 de ani ori cancer de sân bilateral la persoane având una sau mai multe rude apropiate cu cancer de sân şi/sau ovarian; c) diagnosticat la orice vârstă la persoane cu două sau mai multe rude apropiate cu cancer ovarian diagnosticat la orice vârsta ori cancer de sân, în special dacă una sau mai multe femei au fost diagnosticate înainte de 50 de ani ori cu boală bilaterală; d) dacă este o persoană descendentă a unei familii de evrei Ashkenazi şi a fost diagnosticată înaintea vârstei de 50 de ani, nu este necesar nici un istoric familial adiţional sau diagnosticul poate fi pus la orice vârsta dacă există istoric familial pozitiv pentru cancerul de sân şi/sau ovarian.
3. Istoric personal de cancer ovarian, având: a) una sau mai multe rude apropiate cu cancer ovarian; b) una sau mai multe rude apropiate de sex feminin cu cancer de sân diagnosticat înainte de 50 de ani, ori cu boala bilaterală; c) două sau mai multe rude apropiate cu cancer de sân; d) una sau mai multe rude apropiate de sex masculin cu cancer de sân; e) dacă persoana este descendentă a unei familii de evrei Ashkenazi, nu este necesar nici un istoric familial adiţional.
4. Bărbaţi cu cancer de sân, având: a) una sau mai multe rude apropiate de sex masculin cu cancer de sân; b) două sau mai multe rude apropiate cu cancer ovarian; c) două sau mai multe rude apropiate cu cancer de sân, în special dacă una sau mai multe au fost diagnosticate înainte de 50 de ani; d) una sau mai multe rude apropiate cu cancer de sân şi una sau mai multe rude apropiate cu cancer ovarian; e) dacă este descendent al unei familii de evrei Ashkenazi, o rudă apropiată cu cancer de sân sau de ovar.

În ultimii ani s-a ajuns aproape la un consens că este necesar minimum o probabilitate de 10% de a exista o mutaţie BRCA1/BRCA2 pentru a recomanda un test genetic (5). Acest fapt este reflectat în criteriile clinice de includere ale NCCN (tab. II).

Consultul genetic şi testele moleculare necesită timp şi eforturi financiare considerabile. Pentru fiecare caz în parte sunt necesare aproximativ 4 ore pentru un sfat genetic eficient. De asemeni, având în vedere diversitatea mutaţiilor germinale care au fost identificate la nivelul genelor BRCA1 şi BRCA2, secvenţializarea întregii gene rămâne, cu excepţia familiilor în care este deja cunoscută prezenţa unei anumite mutaţii, singura metoda fiabilă. Secvenţializarea BRCA1 şi BRCA2 se realizează în laboratoarele Myriad Genetics Inc. din Statele Unite şi costă aproximativ 2000$ pentru fiecare caz iniţial, cu preţuri de cost mai reduse pentru celelalte cazuri din aceeaşi familie (13).

CONCLUZII

Identificarea genelor BRCA1 şi BRCA2 a reprezentat un pas major în înţelegerea etiopatogeniei cancerelor de sân şi ovar. În prezent se depun eforturi susţinute pentru întelegerea multiplelor funcţii pe care proteinele codificate de aceste două gene le îndeplinesc, în special în repararea leziunilor ADN şi controlul transcripţiei. De asemenea, se încearcă înţelegerea mai corectă a impactului mutaţiilor celor două gene în formele sporadice de cancer. Majoritatea cancerelor de sân şi ovar cu istoric familial pozitiv par a nu fi însă legate de cele două gene şi, ca urmare, o direcţie majoră este identificarea altor gene de susceptibilitate pentru aceste forme de cancer. O altă direcţie majoră o reprezintă încercarea de a introduce în practica clinică a achiziţiilor din domeniul biologiei moleculare. De aici numeroasele consensusuri privind criteriile de eligibilitate pentru testarea genetică ori pentru interpretarea rezultatelor acestora. Probleme importante rămân în continuare aspectul etic şi impactul psihoemoţional pe care le implică utilizarea acestor metode de diagnostic presimptomatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Baldwin R.L., Nemeth E., Tran H. et al., BRCA1 promotor region hypermethylation in ovarian carcinoma : a population-based study, *Cancer Res*, 2000, 60, 5329-5333.
2. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D., Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer : implications for risk prediction, *Cancer*, 1994, 73 (3), 643-651.
3. Clemons M., Goss P., Mechanisms of disease : Estrogen and the risk of breast cancer, *N Engl J Med*, 2001, 344 (4), 276-285.
4. Couch F.J., De Shano M.L., Blackwood M.A et al., BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer, *N Engl J Med*, 1997, 336 (20),1409-1415.
5. Eng C., Hampel H., de la Chapelle A., Genetic testing for cancer predisposition, *Annu Rev Med*, 2000, 52, 371-400.
6. Feigelson H.S., McKean-Cowdin R., Coezee G.A. et al., Building a multigenic model of breast cancer susceptibility : CYP17 and HSD17B1 are two important candidates, *Cancer Res*, 2001, 61, 785-789.
7. Freneaux P., Stoppa-Lyonnet D., Mouret E. et al, Low expression of bcl-2 in brca1-associated breast cancers, *Br J Cancer*, 2000, 83, 1318-1322.
8. Gail M.H., Brinton L.A., Byar D.P. et al., Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually, *J Natl Cancer Inst*, 1989, 81 (24), 1879-1886.
9. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B., King M.C., Linkage on early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21, *Science*, 1990, 250, 1684-1689.
10. Healey C.S., Dunning A.M., Dawn T.M., Chase D. et al., A common variant in BRCA2 is associated with both breast cancer risk and prenatal viability, *Nat Genet*, 2000, 26, 362-364.
11. Kauraniemi P., Hedenfalk I., Persson K., Dugan D.J. et al., MYB oncogene amplification in hereditary BRCA1 breast cancer, *Cancer Res*, 2000, 60, 5323-5328.
12. Khanna K.K., Cancer risk and the ATM gene : a continuing debate, *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (10), 795-802.

13. Lawrence W.F., Peshkin B.N., Liang W. et al., Cost of genetic counseling and testing for BRCA1 and BRCA2 breast cancer susceptibility mutations, *Cancer Epid Biom Prev*, 2001, 10, 475-481.
14. Levy-Lahad E., Lahad A., Eisenberg S., Dagan E. et al., A single nucleotide polymorphism in the Rad51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (6), 3232-3236.
15. Miki Y., Swenson J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A. et al., A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1, *Science*, 1994, 266, 66-71.
16. Mitrunen K., Jourenkova N., Kataja V. et al., Glutathione S-transferase M1, M3, P1 and T1 genetic polymorphisms and susceptibility to breast cancer, *Cancer Epid Biom Prev*, 2001, 10, 229-236.
17. Nathanson K.L., Weber B.L., "Other" breast cancer susceptibility genes : searching for more holly grail, *Hum Mol Gen*, 2001, 10 (7), 715-720.
18. National Comprehensive Cancer Network : NCCN practice guidelines : genetics/familial high risk cancer, *Oncology*, 1999, 13, 161-186.
19. Rahman N., Stratton M.R., The genetics of breast cancer susceptibility, *Ann Rev Genomics Human Genetics*, 1998, 32, 95-121.
20. Rebbeck T.R., Kantoff P.W., Krithivas K. et al. : Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by the polymorphic androgen-receptor CAG repeat, *Am J Hum Gent*, 1999, 64 : 1371-1377.
21. Runnenbaum I.B., Wang-Gohrke S., Vesprini D. et al., Progesterone receptor variant and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *AACR Proceedings*, 2000, 804.
22. Scully R., Livingston D.M., In search of the tumor-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2, *Nature*, 2000, 408, 429-432.
23. The New York Breast Cancer Study Collaborative Group : Breast and ovarian cancer risk among women with BRCA1 and BRCA2 mutations in the New York Breast cancer Study, NYBCS, *Am J Hum Genet*, 2001, 68, 292.
24. Thompson P.A., Ambrosone C., Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer, *J Natl Canc Inst Monogr*, 2000, 27, 125-134.
25. Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J., BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures, *Genes Dev*, 2000, 14, 927-939.
26. Welcsh P.L., Owens K.N., King M.C., Insights into the function of BRCA1 and BRCA2, *Trends Genet*, 2000, 16, 69-74.
27. Welcsh P.L., King M.C., BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer, *Hum Mol Gen*, 2001, 10 (7), 705-713.
28. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., Quirk Y., Fond D. et al., Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13q12-13, *Science*, 1994, 265, 2088-2090.
29. Wooster R., Biguell S., Lancaster J., Swift S. et al., Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2, *Nature*, 1995, 378, 789-792.
30. Zheng L., Li S., Boyer T.G., Lee W.H., Lessons learned from BRCA1 and BRCA2, *Oncogene*, 2000, 19, 6159-6175.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

DINAMICA CITOSOLICĂ A CALCIULUI ÎN CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED (I)
SEMNALE DE CALCIU LOCALE ŞI GLOBALE

D. N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

CYTOSOLIC CALCIUM DYNAMICS AND SMOOTH MUSCLE CONTRACTION (I) LOCAL AND GLOBAL CALCIUM SIGNALS (Abstract): Excitation-contraction coupling in smooth muscle is based upon increases in cytosolic Ca^{2+}. This is submicromolar at rest, because of low plasmalemmal calcium permeability, Ca^{2+} ATPase and Na^{+}/Ca^{2+} antiport. It can increase by both Ca^{2+} entry and release from endoplasmic reticulum. Force maintenance requires Ca^{2+} entry. The channels are voltage-operated (Ca_L; major entry of activator Ca^{2+} in depolarizing circumstances) and receptor-operated (various). Ca^{2+} release is activated by cytosolic Ca^{2+}, involving reticular channels called inositol triphosphate receptors (InR) and ryanodine receptors (RyR). Contractile activity is also influenced by alterations of the Ca^{2+} sensitivity of contraction. The introduction to the subject of Ca^{2+} signals in smooth muscle contraction is accompanied by information on cytosolic Ca^{2+} microfluorometry. The first part of this overview is then devoted to recent advances in the characterization and understanding of elementary local Ca^{2+} signals (sparks) in smooth muscle and their recruitment into propagated waves and global signals (involving Ca^{2+} influx, RyR and InR), with special consideration given to the autolimitation involving Ca^{2+}-activated K^{+} channels. **Key words**: SMOOTH MUSCLE, CALCIUM, CONTRACTION, SPARKS, STOC, IP3, RYANODINE

SEMNALE CITOSOLICE DE CALCIU

În 1883 Ringer a arătat importanţa Ca^{2+} extracelular, apoi Heilbrunn şi discipolii au constatat (1930-1940) concentraţia sa intracelulară redusă (cu excepţia unui depozit vezicular) şi unele implicaţii funcţionale. Studiul semnalelor citosolice de calciu (SC) se găseşte azi într-o nouă eră, în care microfluorometria calciului (MF) şi tehnica laser-confocală (MC), conjugate cu măsurarea curenţilor ionici şi manipulările genetice, aduc date spectaculoase. SC participă la orice activitate celulară, de la cuplarea excitaţiei cu răspunsul celular până la controlul metabolismului, expresiei genice (diferenţiere, adaptare) şi diviziunii (proliferare). SC sunt implicate şi în alterările funcţionale, până la moartea celulară fortuită (necroza) sau programată (apoptoza). Concentraţia citosolică de Ca^{2+} liber (Ca_c) este în repaus < 1mM, mult sub cea extracelulară sau reticulară. MC a permis stabilirea naturii cuantale a SC; semnalele elementare de Ca^{2+} (SE) se pot suma în semnale locale şi globale, cu relevanţă distinctă. Tehnicile de biologie moleculară permit stabilirea structurii funcţionale a proteinelor ce realizează şi controlează fluxurile de Ca^{2+}. Date despre SC în muşchiul neted

(MN) au fost obţinute înainte de utilizarea indicatorilor fluorescenţi, prin studiul contracţiei în mediu fără Ca^{2+}, ce oferă şi azi date noi (34), corelat cu măsurători electrofiziologice şi radioizotopice. Datele clasice arată că agenţii contractanţi pot mobiliza calciul din depozite, contracţia fiind tranzitorie în absenţa Ca^{2+} extracelular şi rezervele epuizate prin stimulare repetată. Astfel s-a impus conceptul de Ca_c, ulterior separat funcţional în compartimente: contractil (profund) şi necontractil (superficial; submembranar; Ca_s), implicat în hiperpolarizare prin activarea efluxului de K^{+} (prin canale cu conductanţă mare, BK). Sectoarele citosolice şi veziculare conţin proteine ce leagă Ca^{2+}, care tamponează şi modulează SC, uneori specializate în transmiterea semnalului, cum este calmodulina (CaM).

ROLUL CALCIULUI ÎN CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED

În MN cuplarea excitaţie-contracţie este asigurata prin creşteri ale Ca_c, iar contracţia este fazică sau tonică. Ca_c este reţinut submicromolar în repaus prin permeabilitatea plasmalemală redusă, orice creştere fiind contracarată de extruzia prin pompele de Ca^{2+} plasmalemală (PMCA) şi reticulară (SERCA) şi prin antiportul Na^{+}/Ca^{2+} (Na/Ca). Importanţa acestuia este evidenţiată chiar de efectul contractil al scăderii gradientului de sodiu (40). Ca_c este crescut la nivele activatoare prin influx şi prin eliberare din reticulul endoplasmic (RE).

Canalele de calciu (fig. 1) sunt voltaj-operate (VOC) şi receptor-operate (ROC). Doua tipuri de VOC sunt prezente în MN: T (fără rol precizat) şi L (Ca_L; esenţial în toate situaţiile însoţite de depolarizare, dar activat şi prin alte mecanisme). Activitatea contractilă este însoţită şi mediată de modificări de potenţial membranar (PM), dar şi independentă. Unii contractanţi activează ROC, ce pot fi teoretic cuplate cu receptorii direct, prin proteine G, sau prin mesageri secunzi şi fosforilări. Mai există (6) canale cationice nespecifice şi o intrare de Ca^{2+}

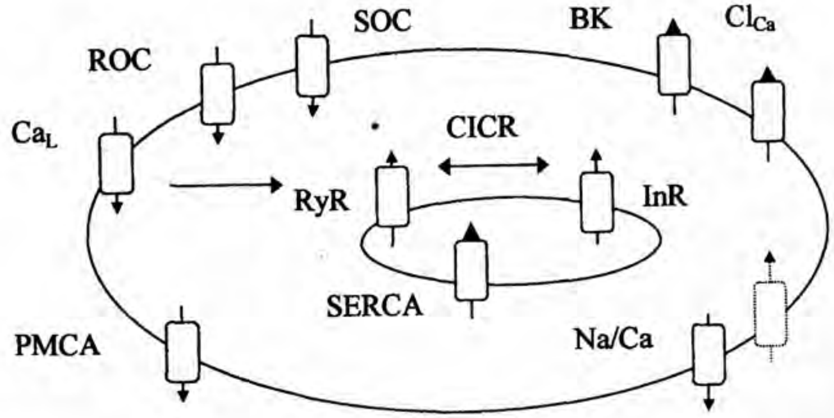


Fig.1. Schema căilor din membrana celulară şi reticulară ce permit controlul concentraţiei citosolice de calciu în miocitul neted: canale voltaj-dependente de tip L (Ca_L), receptor-operate (ROC) şi operate de nivelul calciului reticular (SOC), receptori pentru ryanodina (RyR) şi inozitol-trifosfat (InR), pompa de calciu reticulară (SERCA) si plasmalemală (PMCA), schimbul sodiu-calciu (Na/Ca). Calciul submembranar activează canale de potasiu (BK) şi clor (Cl_{Ca}). Eliberarea reticulară este determinată de calciul extravezicular (CICR).

dependentă de rezerva reticulară, prin Ca_L sau canale operate de rezerve (SOC/CRAC). ROC şi SOC ar putea fi înrudite (28), ca proteine din familia de canale TRP (*transient receptor potential*). Eliberarea Ca^{2+} din RE este în esenţă dependentă de Ca^{2+} citosolic (CICR), ca în muschiul striat, dar există o importantă participare a inositol trifosfatului (IP_3), ce poate elibera Ca^{2+} din RE, dar acţionează mai ales prin sensibilizarea receptorilor pentru IP_3 (InR) la Ca_c, facilitând CICR prin InR. Se discută din ce în ce mai mult despre alţi mesageri secunzi implicaţi în mobilizarea rezervelor de Ca^{2+}, în special nucleotidici (6). În contrast cu muşchiul striat, unde relaxarea este simplul rezultat al repolarizării, în MN ea se produce şi ca proces activ. Mecanisme majore pentru a reduce Ca_c sunt activarea BK si creşterile de nucleotide ciclice (NC). Efluxul de K^+ determină hiperpolarizare, cu inhibarea Ca_L. NC activează kinazele corespunzătoare : fosforilările PKA-dependente reduc intrarea Ca^{2+}, în timp ce PKG pare să acţioneze mai ales prin activarea pompei de Ca^{2+}, în fiecare caz adaugându-se desensibilizarea aparatului contractil faţă de Ca_c.

Contrar muşchiului scheletic (MS) şi mai mult decât în miocard, agenţii contractanţi şi relaxanţi ai MN pot modifica această sensibilitate la Ca_c. Interacţiunea actină-miozină este activată de Ca_c crescut, printr-un mecanism dependent de filamentele groase. Miozina din MN are afinitate scăzută pentru actină, deci nu este necesară o inhibiţie, contrar prezenţei şi acţiunii complexului troponină-tropomiozină din muşchiul striat. În MN miozina este activată prin fosforilarea lanţului usor reglator (Ser19) de o kinază specifică (MLCK), activată de complexul Ca^{2+}-CaM. Ciclarea punţilor duce la alunecarea reciprocă a filamentelor, ca în muşchiul striat, dar cu multiple diferenţe. Contracţia este susţinută cât timp stimulul menţine intrarea Ca^{2+} (cu valori scăzute pentru : Ca_c, MLCK, ciclarea punţilor), prin punţi defosforilate stabile (20). Relaxarea implică scăderea activităţii MLCK şi defosforilarea lanţurilor uşoare sub acţiunea unei fosfataze specifice (MLCP). În afara de acest mecanism în MN exista diverse căi accesorii sau reglatoare de control a activităţii contractile, cum ar fi cele bazate pe proteine G citosolice (Rho) sau pe reorganizări citoscheletice. Comportamentul contractil fazic-tonic are multiple explicaţii, inclusiv exprimarea diferită a proteinelor direct implicate (CaM, MLCK, caldesmon) (39).

MICROFLUOROMETRIA CALCIULUI CELULAR

În repaus nivelul Ca_c global este de 10-100 nM în diverse tipuri celulare. MF utilizează diverşi indicatori (fotoproteine, indicatori fluorescenţi şi noile proteine fluorescente), cu tendinţă de creştere a rezoluţiei spaţio-temporale (7). Aequorina mai prezintă avantaje (domeniu larg, pantă mare, emisie Ca^{2+}-dependentă nativă), dar pentru rezoluţie spaţială acceptabilă semnalul slab impune tehnici speciale (detector fotonic imagistic), ea rămânând utilă pentru procese de durată (ciclul celular, dezvoltare). Aequorinele direcţionate permit studiul depleţiei şi repleţiei reticulare şi monitorizarea non-imagistică a Ca_s. Indicatorii fluorescenţi (IF, > 100) sunt azi cei mai apreciaţi, cu dezavantajul tamponării fluctuaţiilor. Fluorescenţa se obţine prin excitaţie unică (*calcium green*, fluo-3) sau dublă (fura-2), iar emisia este de obicei unică, dar poate fi şi dublă (indo-1), preferabilă în imagistica reconstitutivă. Derivaţi lipofili (C_{18}-fura-2) pot diferenţia modificările Ca_s faţă de cele globale în cazul depolarizării (15), iar derivaţi cu afinitate scăzută ai fura-2 şi indo-1 sunt utili pentru nivele mari de Ca^{2+}. Discriminarea depinde de IF şi de preluarea şi prelucrarea semnalului (7), un progres major fiind videocamera digitală sincronă (CCD).

MC permite o mai bună rezoluţie spaţială sau temporală. Laserul cu Ar (excitaţie la 488 nm) cere IF non-raţiometrici de înaltă lungime de undă (fluo-3 sau *calcium green*). În cazul IF raţiometrici (indo-1, fura-2) este necesar (38) laser cu Ar ionizat sau imagistică cu excitaţie dublă (preferabil indo-1). Laserul pulsator de mare intensitate creşte probabilitatea excitarii prin doi fotoni simultan (TPE). Stimularea punctuală permite prelucrarea fluorescenţei reduse fără reconstrucţia imaginii, dar durata examinării este limitată de posibilitatea lezării. Laserul mixt Ar–Kr permite excitarea la 488, 568 si 647 nm, iar în multe studii se folosesc amestecuri de IF. Tehnica implică scanare punct cu punct şi reconstrucţia imaginii, iar rezoluţia temporală creşte cu reducerea câmpului, permiţând evidenţierea SE (10 ms). O bună rezoluţie temporală cu ieşire video e posibilă cu scanere acustic-optice (21) sau cu dispozitive multi-foton (cu microlentile discoidale rotative şi arie cribrată). Proteinele fluorescente (7) au fost recent introduse (verzi şi galbene) şi diversificate cu variante cameleon (albastre şi cian ; conjugate cu CaM, respectiv cu peptidul asociat M13). Legarea Ca^{2+} duce la fluorescenţă rezonantă, permiţând imagistica fracţională. Excitaţia cu lungimi de undă mici nu permite utilizarea cameleonilor în MC, dar cameleonul galben a fost folosit în TPE.

MN poate fi studiat prin MF în preparate intacte sau celule izolate (native şi de cultură). Culturile sunt optime ca simplitate şi reproductibilitate, dar tind să stabilizeze un fenotip non-contractil. În unele cazuri (artere de rezistenţă ; AR) preparatul izolat intact este suficient de subţire şi omogen pentru cerinţele actuale de discriminare. În MF echipamentul şi IF se aleg în funcţie de tipul celular, SC urmărit, rezoluţia spaţio-temporală implicată. MC şi IF cu afinitate mare (fluo-3, *oregon green 488*, *fura red*) au permis vizualizarea directă a SE, susţinând dezvoltarea teoriei microdomeniilor Ca_c. Prin MF şi patch-clamp s-a evidenţiat capacitatea IP_3 de a creşte frecvenţa SE, cu formarea de unde de Ca^{2+}, precum şi capacitatea SE de a activa şi curenţi de clor (6). În artera izolată au fost monitorizate prin MF simultan Ca_c şi pH-ul (31), iar imagistica de câmp larg a permis vizualizarea (fluo-3) influxului de Ca^{2+} printr-un singur canal (46) ; curent urmărit simultan prin patch-clamp. S-a reuşit încărcarea diferenţiată cu IF a MN şi endoteliului în artere presurizate, iar recent s-a monitorizat SC simultan în endoteliu şi medie în acelaşi plan confocal (30). Optica de câmp apropiat (NFO) depăşeşte limita de difracţie a microscoapelor optice, permiţând vizualizarea moleculelor individuale şi a fost aplicată în fluorometria Ca_c (9) ; senzorul NFO intracelular a fost cuplat comparativ la CCD şi fotomultiplicator ; s-a studiat profilul spaţio-temporal al SC evocat de agonişti.

SEMNALE DE CALCIU LOCALE ŞI GLOBALE

Eliberarea din RE duce la creşteri discrete de Ca_c, integrabile în creşteri globale, relativ uniforme spaţial faţă de gradientele mari ce însoţesc influxul (6, 22). Fiziologic sunt activate ambele surse ; CICR recrutează rezervele când semnalul primar este influxul, iar eliberarea nu este izolată, datorită SOC. Ideea de semnal de Ca^{2+} local a apărut în studii privind eliberarea neuromediatorilor (36) şi influenţa Ca_s asupra canalelor ionice (11). Fiind autoregenerativ, SC ar trebui să fie de tip tot sau nimic, dar răspunsurile gradate indică natura cuantală. Sensibilitatea variabilă faţă de Ca_c a canalelor reticulare permite gradarea prin recrutare. SE autonome au fost evidenţiate în diverse celule, cu diverse denumiri (*sparks, puffs, bumps, quantal emission domains*). Există şi aspecte subquantale numite semnale unitare (*quarks, blips*). În general SE durează aproximativ 0,5 ms şi ajung la concentraţii de 0,1-200 μM. În principiu, frecvenţa globală şi amplitudinea medie a SE contribuie la nivelul de repaus al Ca_c global, condiţionând astfel distanţa până la pragul de cuplare excitaţie-răspuns. SE participă la controlul unor activităţi zonale : canale ionice membranare, metabolismul mitocondrial, eliberarea neuromediatorilor. Ele se sumează sub forma de tranziente globale (*spikes, waves*), CICR asigurând amplificarea în avalanşă şi sincronizarea SC în citosolul profund, pentru răspuns sinergic. SE contribuie (direct şi prin CICR) la creşterile globale ale Ca_c, dar sumarea SE în semnale globale cu efect contractil este particulară în MN.

Prin MF au fost evidenţiate SE şi în MN (29), mai frecvent submembranare ; activarea simultană a unui mic grup de RyR duce la creştere locală a Ca_c (20 nm) pâna la 10-100 μM. Anterior evidenţierii directe a fost observat un efect al SE, curenţii cationici tranzitorii spontani (STOC), mai întâi în neuroni (26), apoi în diverse celule, inclusiv MN vascular şi visceral (3). Efluxul de K^+ (16) se realizează prin BK, cu sensibilitate mică pentru Ca^{2+} şi conductanţă mare ; hiperpolarizare de 20mV/SE. Majoritatea SE spontane produc STOC prin activarea BK, după cum s-a observat şi în artere cerebrale umane, iar blocarea SE cu ryanodină sau a BK cu iberiotoxină au efect depolarizant şi contractil (41). Prin activarea unor canale de clor (fig. 1) SE produc curenţi inhibitori (STIC). Numeroase alte ţinte (mai ales CaM-dependente) răspund la creşteri mai mici (0,1-1 μM), dar globale ale Ca_c. Disocierea STOC de Ca_c global a impus definitiv ideea de Ca_s, cu creşteri locale mari separate de cele globale (22). Controlul activităţii contractile utilizează şi diverse căi de modulare a amplitudinii şi frecvenţei SE (22).

SE au fost iniţial observate în miocite izolate, folosind fluo 3 ; depolarizarea creşte frecvenţa (x4,3), amplitudinea (x2) şi Ca_c global (x1,7), fără să afecteze timpul de înjumătăţire (50 ms). SE pot fi abolite cu ryanodină sau thapsigargină. La o frecvenţă evocată < 1Hz per celulă SE nu pot contribui semnificativ la Ca_c global (22). Autoinactivarea InR nu pare să constituie un mecanism de bază pentru natura cuantală a eliberării reticulare de Ca^{2+} (32). Au fost observate prin MC (fluo 3) două tipuri de SE (200 sau 40 ms), ce apar în zone preferenţiale şi sunt recrutabile prin stimulare, cu declanşarea de unde propragate (6). În MN arterial SE se bazează pe RyR, dar nu şi undele propagate (14). Imagistica 3D bazată pe MC evidenţiază (17) distribuţia superficială spiralată a formaţiunilor reticulare (6% v/v), iar MF (fluo 4) arată un situs profund de iniţiere a undelor de Ca^{2+} propagate cu efect contractil, álte focare fiind superficiale, dispersate şi puţin active. În AR stimularea α_1 adrenergică slabă produce unde asincrone ce se propaga în întreaga celulă, iar cea intensă SC sincrone, uniforme spaţial, cu vasomoţie oscilatorie, ambele paralel cu rărirea SE şi cafein-sensibile(27). SC α_1-evocat este amplu, scurt, relativ omogen, urmat de unde nesincronizate ce aproape dispar în aproximativ 5', EC50 pentru numărul de celule de origine şi pentru numărul total de unde fiind < 1μM (44). Astfel răspunsul gradat se bazează pe recrutarea miocitelor, ce respectă legea tot sau nimic. Spre deosebire de MS (Ca_L ca senzor de voltaj cuplat direct cu RyR din cisternele terminale) şi de miocard (influxul prin Ca_L declanşează CICR bazat pe RyR), în MN cuplarea influx-eliberare este laxă (12). Aici deschiderea Ca_L poate să nu fie însoţită de SE (pot aparea şi după închidere), iar CICR depinde de influxul net, nu de curentul unitar şi poate fi complet eliminat în prin tamponare citosolică. În acest cadru au fost studiate caveolele ca zona preferenţială de generare a SE (25). În miocite aortice activate (19) studii MF avansate relevă implicarea mitocondriei, ce

preia din Ca^{2+} eliberat în vecinătate, cu efect de tampon temporar. Oscilaţiile asincrone ale Ca_c produse de stimularea α_1 în MN vascular (24) sunt iniţiate prin InR şi depind de încărcarea reticulară pe bază SERCA, precum şi de influxul de Ca^{2+} prin Ca_L dar şi de sodiu prin ROC/SOC, cu implicarea Na/Ca în mod revers. Stimularea MN vascular poate fi însoţită de propagarea SC în endoteliu, cu hiperpolarizare propagată şi vasodilataţie condusă. S-a constatat că atunci când acetilcolina (ACh) creşte Ca_c endotelial, acesta scade uşor în miocite, iar contracţia MN din coronarele porcine e permanent auto-limitată prin propagarea SC în endoteliu (8).

În MN traheal SE se distribuie neuniform şi fluctuant. Gruparea şi cuplarea cresc probabilitatea fuziunii şi a undelor propagate. Frecvenţa poat fi crescută cu ryanodină sau cafeină, dar nu se modifică în mediu fără Ca^{2+}. Undele evocate sunt iniţiate în zone preferenţiale, iar SE reapar la înlăturarea stimulului. Contracţia indusă de ACh se bazează pe un SC amplu iniţial, urmat de oscilaţii propagate (aproximativ 50 mm/s), dependente de eliberarea reticulară (4). SE cresc local tranzitoriu ; ACh nu modifică vârful de Ca^{2+} dar creşte incidenţa acestor fluctuaţii şi viteza de propagare a undelor, de unde rezultă dependenţa de ACh a SC global. ACh induce oscilaţii propagate ale Ca_c (5-30 Hz), cu efect contractil stabil prin cuplarea lentă cu contracţia (35). În uterul uman undele de Ca^{2+} evocate de ocitocină se propagă similar cu cele spontane ; viteza nu este afectată de blocarea RyR, şi variază invers cu pH-ul (43). Propagarea se poate baza pe RyR, InR sau ambele, fiind limitată de tamponarea citosolică. Prin MF (fluo-3) s-a observat la nivel gastric antral separarea netă între activitatea bazală de tip SE şi undele propagate (37). Viteza depinde de direcţie (transversal < longitudinal), fiind similară în cele două straturi ; există regiuni tampon, dar distanţa de propagare este limitată doar de coliziunea cu evenimente similare. În MN intestinal SE ar putea fi modulate în mod special de InR (2), iar creşterea Ca_c indusă de ACh inhibă SE submembranare. Oscilaţiile Ca_c (CCD, fluo-3) la nivel ileal sunt inhibate de nifedipină, stimulate de PKC şi nu sunt afectate de TTX (33) ; undele evocate sunt inhibate prin inhibarea SERCA. În miocite ureterale SE similare pot fi evocate prin stimulare cu ACh sau prin foto-eliberarea IP_3, evidenţiindu-se gruparea InR în număr variabil şi recrutarea gradată (5), precum şi neimplicarea RyR. Cu un fluorofor de afinitate redusă (Indo-1FF) a fost studiată capacitatea citosolică de tamponare a Ca^{2+} în miocite izolate din vezica urinara (13) observându-se că aceasta este de afinitate relativ redusă, iar rata de legare este de 30-40.

Impactul SE depinde de ţintă (natură şi distanţă). În MN există o unitate de autolimitare a contracţiei prin hiperpolarizare (22), formată din Ca_L, RyR şi BK. Reconstrucţia 3D pe baza MF arată că cele 1/3 din SE ce nu determină STOC, deşi sunt similare ca amplitudine şi probabilitate, corespund unor zone de cuplare slabă (23). Nu este stabilită semnificaţia influenţei duale a SE asupra PM prin STIC şi STOC (22). Creşterea presiunii intravasculare determină depolarizarea MN, cu activarea Ca_L, iar influxul de Ca^{2+} creşte frecvenţa SE şi a undelor, cu efect asupra Ca_c global, cu un interval presional în care hiperpolarizarea predomină, limitând efectul contractil al SC (22). A fost evaluată direct amplitudinea SE, în sistem imagistic ultra-rapid de câmp larg, panta semnalului (fluo-3) permiţând practic măsurarea eliberării prin RyR în MN în condiţii fiziologice (45). Amplitudinea SE variază de 5 ori, iar la aceeasi amplitudine STOC variază de 3 ori, datorită diferenţelor în eficacitatea cuplării (raport RyR/BK). S-a confirmat proximitatea canalelor şi nivelul saturant al SE şi că scăderea

STOC se datorează BK, nu atenuării SE. Sensibilitatea la Ca^{2+} a BK este voltaj-dependentă şi redusă de PKC, iar fosfolambanul este esenţial pentru modularea frecvenţei SE şi a hiperpolarizării prin BK (41). Canalele dependente de Ca_s pot avea o distribuţie specială, legată de situsurile cu descărcare frecventă, SE stabilizând PM (45). În MN intestinal 10-100 canale BK pot fi activate de un SE, iar în cazul potenţialului de acţiune apar SE evocate lungi (5-20 per PA), implicate în repolarizare si hiperpolarizare (6). În MN arterial PKC atenuează BK, probabil prin acţiune directă la nivel de canal, separat de efectul de suprimare a SE, mediat prin inhibarea Na/Ca (1). Influxul prin Ca_L activează direct BK (18). În artera coronară PM bazal depinde de K_v şi Ca_L; contribuţia BK devine importantă la stimulare, limitând Ca_L, iar în AR s-a observat implicarea BK în relaxarea cAMP-dependentă, dar nu în cazul cGMP (10). În schimb antagoniştii BK inhibă relaxarea indusă de NO la nivel traheal şi arterial pulmonar. BK sunt implicate în răspunsul miogen (42).

BIBLIOGRAFIE

1. Ahn S.C., Lee S.J., Goo Y.S., Sim J.H., So I., Kim K.W., Protein kinase C suppresses spontaneous, transient, outwards K^+ currents through modulation of the Na/Ca exchanger in guinea-pig gastric myocytes, *Pflugers Arch*, 2001, 441, 417-424.
2. Bayguinov O., Hagen B., Sanders K.M., Muscarinic stimulation increases basal Ca^{2+} and inhibits spontaneous Ca^{2+} transients in murine colonic myocytes, *Am J Physiol*, 2001, 280, C689-C700.
3. Benham C.D., Bolton T.B., Spontaneous transient outward currents in single visceral and vascular smooth muscle cells of the rabbit, *J Physiol*, 1986, 381, 385-406.
4. Bergner A., Sanderson M.J., Acetylcholine-induced calcium signaling and contraction of airway smooth muscle cells in lung slices, *J Gen Physiol*, 2002, 119, 187-198.
5. Boittin F.X., Coussin F., Morel J.L., Halet G, Mironneau J., Ca^{2+} signals mediated by Ins(1,4,5)P_3-gated channels in rat ureteric myocytes, *Biochem J*, 2000, 349, 323-332.
6. Bolton T.B., Prestwich S.A., Zholos A.V.,Gordienko D.V., Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles, *Annu Rev Physiol*, 1999, 61, 85-115.
7. Brownlee C., Cell calcium imaging, so what's new, *Trends Cell Biol*, 2000, 10, 451-457.
8. Budel S., Schuster A., Stergiopoulos N., Meister J.J., Beny J.L., Role of smooth muscle cells on endothelial cell cytosolic free calcium in porcine coronary arteries, *Am J Physiol*, 2001, 281, H1156-H1162.
9. Bui J.D., Zelles T., Lou H.J., Gallion V.L., Phillips M.I., Tan W., Probing intracellular dynamics in living cells with near-field optics, *J Neurosci Methods*, 1999, 89, 9-15.
10. Cabell F., Weiss D.S., Price J.M., Inhibition of adenosine-induced coronary vasodilation by block of large-conductance Ca^{2+}-activated K^+ channels, *Am J Physiol*, 1994, 267, H1455-H1460.
11. Chad J.E., Eckert R., Calcium domains associated with individual channels can account for anomalous voltage relations of Ca^{2+} dependent responses, *Biophys J*, 1984, 45, 993-999.
12. Collier M.L., Ji G., Wang Y., Kotlikoff M.I., Calcium-induced calcium release in smooth muscle, loose coupling between the action potential and calcium release, *J Gen Physiol*, 2000, 115, 653-662.
13. Daub B., Ganitkevich V.Y., An estimate of rapid cytoplasmic calcium buffering in a single smooth muscle cell, *Cell Calcium*, 2000, 27, 3-13.
14. Dreja K., Nordstrom I., Hellstrand P., Rat arterial smooth muscle devoid of ryanodine receptor function, effects on cell Ca^{2+} handling, *Br J Pharmacol*, 2001, 132, 1957-1966.
15. Etter E.F., Detection of changes in near-membrane Ca^{2+} concentration using a novel membrane-associated Ca^{2+} indicator, *J Biol Chem*, 1994, 269, 10141-10149.

16. Ganitkevitch V., Isenberg G., Isolated guinea pig coronary smooth muscle cells. Acetylcholine induces hyperpolarization due to sarcolasmic reticulum calcium release activating potassium channels, *Circ Res*, 1990, 67, 525-528.
17. Gordienko D.V., Greenwood I.A., Bolton T.B., Direct visualization of reticulum regions discharging Ca^{2+} sparks in vascular myocytes, *Cell Calcium*, 2001, 29, 13-28.
18. Guia A., Wan X., Courtemanche M., Leblanc N., Local Ca^{2+} entry through L-type Ca^{2+} channels activates Ca^{2+}-dependent K^+ channels in rabbit coronary myocytes, *Circ Res*, 1999, 84, 1032-1042.
19. Gurney A.M., Drummond R.M., Fay F.S., Calcium signalling in sarcoplasmic reticulum, cytoplasm and mitochondria during activation of rabbit aorta myocytes, *Cell Calcium*, 2000, 27, 339-351.
20. Hai C.M., Murphy R.A., Ca^{2+}, crossbridge phosphorylation and contraction, *Annu Rev Physiol*, 1989, 51, 285-298.
21. Ishida H., Formation of planar and spiral waves in isolated cardiac myocytes, *Biophys J*, 1999, 77, 2114-2122.
22. Jaggar J.H., Porter V.A., Lederer W.J., Nelson M.T., Calcium sparks in smooth muscle, *Am J Physiol*, 2000, 278, C235-C256.
23. Kirber M.T., Etter E.F., Bellve K.A., Lifshitz L.M., Tuft R.A., Fay F.S., Walsh J.V., Fogarty K.E., Relationship of Ca^{2+} sparks to STOCs studied with 2D and 3D imaging in feline oesophageal smooth muscle cells, *J Physiol*, 2001, 531, 315-327.
24. Lee C.H., Poburko D., Sahota P., Sandhu J., Ruehlmann D.O., van Breemen C., The mechanism of phenylephrine-mediated şCa^{2+}ţ$_i$ oscillations underlying tonic contraction in the rabbit inferior vena cava, *J Physiol*, 2001, 534, 641-650.
25. Lohn M., Furstenau M., Sagach V., Elger M., Schulze W., Luft F.C., Haller H., Gollasch M., Ignition of calcium sparks in arterial and cardiac muscle through caveolae, *Circ Res*, 2000, 87, 1034-1039.
26. Mathers D.A., Barker J.L., Spontaneous hyperpolarizations at the membrane of cultured mouse dorsal root ganglion, *Brain Res*, 1981, 211, 451-455.
27. Mauban J.R., Lamont C., Balke C.W., Wier W.G., Adrenergic stimulation of rat resistance arteries affects Ca^{2+} sparks, Ca^{2+} waves, and Ca^{2+} oscillations, *Am J Physiol*, 2001, 280, H2399-H2405.
28. McFadzean I., Gibson A., The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle, *Br J Pharmacol*, 2002, 135, 1-13.
29. Nelson M.T., Cheng H., Rubart M., Santana L.F., Bonev A.D., Knot H.J., Lederer W.J., Relaxation of arterial smooth muscle by calcium sparks, *Science*, 1995, 270, 633-637.
30. Ohi Y., Takai N., Muraki K., Watanabe M., Imaizumi Y., Ca^{2+}-images of smooth muscle cells and endothelial cells in one confocal plane in femoral artery segments of the rat, *Jpn J Pharmacol*, 2001, 86, 106-113.
31. Otter D., Austin C., Simultaneous monitoring of vascular contractility, intracellular pH and intracellular calcium in isolated rat mesenteric arteries ; effects of weak bases, *Exp Physiol* , 2000, 85, 349-351.
32. Parys J.B., Missiaen L., De Smedt H., Sienaert I., Henning R.H., Casteels R., Quantal release of calcium in permeabilized A7r5 cells is not caused by intrinsic inactivation of the inositol trisphosphate receptor, *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 209, 451-456.
33. Satoh M., Takayanagi I., Koike K., Characteristics of Ca^{2+} oscillations in ileal longitudinal muscle cells of guinea pig, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 82, 317-325.
34. Serban D.N., Serban I.L., Slatineanu S.M., Petrescu G., Phenamil effects in isolated rat aorta may involve Na^+ influx and modulation of Ca^{2+} stores, *FASEB J*, 2001, 15, A453.
35. Sieck G.C., Han Y.S., Pabelick C.M., Prakash Y.S., Temporal aspects of excitation-contraction coupling in airway smooth muscle, *J Appl Physiol*, 2001, 91, 2266-2274.
36. Simon S.M., Llinas R., Compartmentalization of the submembrane Ca^{2+} activity during Ca^{2+} influx and its significance in transmitter release, *Biophys J*, 1985, 48, 485-498.

37. Stevens R.J., Weinert J.S., Publicover N.G., Visualization of origins and propagation of excitation in canine gastric smooth muscle, *Am J Physiol*, 1999, 277, C448-C460.
38. Stricker S.A., Whitaker M.J., Confocal laser scanning microscopy of calcium dynamics in living cells, *Microsc Res Tech*, 1999, 46, 356-369.
39. Szymanski P.T., Szymanska G., Goyal R.K., Differences in calmodulin and calmodulin-binding proteins in phasic and tonic smooth muscles, *Am J Physiol*, 2002, 282,C94-C104.
40. Toma C.P., Serban D.N., Costache V., Branisteanu D.D., Characteristics and possible mechanisms of low Na^+ induced contractions in rat aorta, *Naunyn Schmiedb Arch Pharmacol*, 1995, 352, 88-93.
41. Wellman G.C., Nathan D.J., Saundry C.M., Perez G., Bonev A.D., Penar P.L., Nelson M.T., Ca^{2+} sparks and their function in human cerebral arteries, *Stroke*, 2002, 33, 802-808.
42. Wesselman J.P., Schubert R., VanBavel E.D., Nilsson H., Mulvany M.J., K_{Ca}-channel blockade prevents sustained pressure-induced depolarization in rat mesenteric small arteries, *Am J Physiol*, 1997, 272, H2241-H2249.
43. Young R.C., Zhang P., The mechanism of propagation of intracellular calcium waves in cultured human uterine myocytes, *Am J Obstet Gynecol* , 2001, 184, 1228-1234.
44. Zang W.J., Balke C.W., Wier W.G., Graded a_1-adrenoceptor activation of arteries involves recruitment of smooth muscle cells to produce 'all or none' Ca^{2+} signals, *Cell Calcium*, 2001, 29, 327-334.
45. ZhuGe R., Fogarty K.E., Tuft R.A., Lifshitz L.M., Sayar K., Walsh J.V.Jr., Dynamics of signaling between Ca^{2+} sparks and Ca^{2+}-activated K^+ channels studied with a novel image-based method for direct intracellular measurement of ryanodine receptor Ca^{2+} current, *J Gen Physiol*, 2000, 116, 845-864.
46. Zou H., Lifshitz L.M., Tuft R.A., Fogarty K.E., Singer J.J., Imaging Ca^{2+} entering the cytoplasm through a single opening of a plasma membrane cation channel, *J Gen Physiol*, 1999, 114, 575-588.

NOUTĂŢI

LOCUL STATINELOR ÎN TRANSPLANTUL RENAL

Primitorii de transplant renal au un risc crescut de afectare cardiovasculară deoarece prezintă frecvent hiperlipidemie. Deşi folosirea inhibitorilor de HMG-CoA reductază (statine) este asociată cu creşterea supravieţuirii în populaţia generală, supravieţuirea pacienţilor cu transplant de rinichi nu este bine stabilită. Un grup de cercetători din Departamentul de Medicină Intenă, Anatomie patologică şi Chirurgie de la Ohio State University, Columbus, au efectuat un studiu pe un număr de 1574 adulţi primitori de transplant renal, trataţi cu statine, pentru a determina factorii de risc ce se asociază cu această terapie. Factorii de risc analizaţi la aceşti pacienţi au fost utilizaţi ca bază primară pentru stabilirea unei relaţii între terapia cu statine şi rata de supravieţuire. Procentul pacienţilor trataţi cu statine a crescut progresiv între anii 1982 şi 1996. Statinele au fost folosite mult mai mult în tratamentul pacienţilor albi decât în al celor de culoare sau al bătrânilor. Nivelul lipidelor serice a fost mult mai mare la pacienţii trataţi cu statine decât la cei netrataţi, la primul grup, rata de supravieţuire fiind mult mai mare decât la cel de-al doilea. Această relaţie devine firească, totuşi, numai după controlul a încă trei factori adiţionali : vârsta primitorului, vârsta transplantului, nivelul colesterolului seric. Folosind modelul de supravieţuire multivariabil Cox, autorii au conchis că pacienţii cu transplant renal, trataţi cu statine, au o supravieţuire cu 24 % mai bună decât pacienţii care nu au primit această medicaţie (Cosio F.G., Presavento T.E., Pelletier R.P et all., Patient survival after renal transplantation III : the effects of statins, *AJKD*, 2002, 3, 638 -643).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

TERAPEUTICA MEDICAMENTOASĂ LA ÎNCEPUTUL EREI GENOMICE (II)

Ortansa Stoica[1], Elena Braha[1], G. Ungureanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Genetică Umană
2 Clinica Medicală IV

THE DRUG THERAPY AT THE BEGINNING OF GENOMIC ERA (II) (Abstract): The individualisation of drug therapy according to the genetic profile of each patient would allow to avoid the adverse effects and to reach the maximum therapeutic efficiency, therefor an optimum risk/efficiency ratio. This desideratum has become feasible in the genomic era by identifying and mapping a true mononucleotid polymorphism signature DNA (single nucleotide polymorphism fingerprint - SNP) and by using the new technologies. The present day data regarding the polymorphism of the genetic determinants involved in the response to drugs are synthetically shown, as well as the defining of the new fields - pharmacogenetics and pharmacogenomics. Although superposable and interchangeable up to a point, the term of pharmacogenetics rather refers to the study of the variability of response to drugs according to the genetic profile, the term of pharmacogenomics being reserved to the analysis of the genome (DNA and its products, RNA and proteins), in relation with the response to drugs. The differences among the individuals concerning the pharmacokinetics and the pharmacodinamics can be explained through the polymorphism of the substrata (enzymes, carrier proteins, receptors) that explain the genetic stratification of the population. The development strategies of the drug research and of the pharmaceutical industry will certainly be modulated by the new acquisitions in the field of pharmacogenetics and pharmacogenomics, with the inherent bioethical implications. New specific drugs for the patients possessing peculiar genotypes could be synthetized, the starting off of the prealable stratification of the patients according to their genotype. **Key words**: PHARMACOGENETICS, PHARMACOGENOMICS, SNPS, DRUG THERAPY

2.2 Variabilitatea farmacodinamică

În afară de variabilitatea farmacocinetică, unii indivizi pot prezenta anomalii farmacodinamice legate de prezenţa unor variante particulare ale proteinelor de transport sau ale receptorilor medicamentoşi.

Polimorfismul receptorilor

Se exprimă atât prin variabilitatea determinată genetic a ţintelor moleculare cât şi prin aceea a expresiei genelor implicate în interacţiunea dintre medicament şi ţinta moleculară.

a) Variabilitatea ţintei moleculare poate fi exemplificată prin :

- efectul administrării de tacrină (un inhibitor al colin-acetiltransferazei) în boala Alzheimer, efect ce depinde de genotipul ApoE ;

- efectul drogurilor ce alungesc intervalul QT (cu risc de torsadă a vârfurilor şi fibrilaţie ventriculară) prin blocarea curentului cardiac specific Ik_r (generat de expresia canalului de potasiu voltaj-dependent codificat de gena HERG) este triplat în caz de administrare a unui antibiotic ;

- efectul zilentonului (inhibitor al 5-hipooxigenazei) este redus la homozigoţii pentru alele ce reduc expresia 5-lipooxigenazei ;
- polimorfismul receptorilor ß-adrenergici afectează atât recepţia hormonilor, cât şi cea a neurotransmiţătorilor cuplaţi prin intermediul proteinei G ; de asemenea, polimorfismul receptorilor nucleari pentru hormoni steroidieni explică existenţa rezistenţei la corticosteroizi a unor indivizi astmatici ;
- mutaţia receptorului ryadonină (cu transmitere autosomal-dominantă) produce hipertermie malignă caracterizată prin hiperpirexie şi convulsii survenite după anestezia cu halotan ; incidenţa bolii este 1/15.000 copii) ; screeningul familial al acestei mutaţii este deja operaţional în anumite ţări (9).

b) Variabilitatea expresiei genelor implicate în interacţiunea dintre drog şi ţinta moleculară

Exemple :

- administrarea drogurilor ce blochează curentul ionic Ik_r în miocard rămâne de obicei fără efect datorită coexistenţei probabile a altor curenţi de repolarizare (Ik_s) ; în caz de mutaţie ale Ik_s, aceşti curenţi suplimentari devin afuncţionali şi se pot dezvolta anomalii majore de repolarizare precum şi aritmii cu risc vital ;
- administrarea de β-blocante este benefică pacienţilor cu risc înalt de insuficienţă cardiacă care sunt homozigoţi pentru deleţia genei ACE (enzima de conversie a angiotensinei) – genotip DD – care codifică enzima cheie a sistemului RAA (deşi β-blocantele nu acţionează direct pe gena ACE).

Polimorfismul proteinelor transportoare

Numărul genelor implicate este enorm, dar fenomenul este relativ puţin studiat. O importanţă deosebită se acordă în prezent polimorfismelor canalelor ionice miocardice de care depinde activitatea electrică cardiacă, aspect esenţial în eficienţa medicaţiei antiaritmice.

De asemenea, identificarea variantelor genei MDR1 (multidrug resistance), implicată în transportul citostaticelor (tip vinblastină), explică rezistenţa la terapie în cazul hiperexpresiei genice.(1).

Gena MDR1 codifică P-glycoproteina (Pgp) care influenţează biodisponobilitatea drogurilor ce aparţin familiei proteice ABC (ATP-binding cassette), care include variate molecule de membrană. Gena MDR1 (ca şi alte gene înrudite tip MRP1-5) determină sinteza de transportori moleculari ce protejează celulele împotriva unor droguri, acţionând ca pompe de eflux pentru xenobiotice.

Descrierea s-a făcut iniţial la leucemici, hiperexpresia genei MDR1 determinând rezistenţa la citostatice ; în consecinţă, determinarea statusului MDR1 anticipează sensibilitatea la citostatice a fiecărui individ. Ulterior s-a demonstrat că fenomenul este valabil şi pentru ţesuturile netumorale precum şi pentru alte droguri care au ca substrat transportor Pgp.

Menţionăm astfel :

A.Droguri – substrat :

- calcium blocante : diltiazem, verapamil, nicardipina
- inotrope : digoxina
- antiaritmice : amiodarona, chinidina
- antibiotice : cefazolina, cefotetan
- imunodepresive : ciclosporina A, tacrolimus
- analgezice : morfina
- antiemetice : ondansetron
- citostatice : tamoxifen
- anticonvulsivante : fenitoina

B.Ţesuturi de expresie a genei MDR1 :

Expresia genei MDR1 variază cu natura ţesutului :

ţesuturi cu expresie marcată :

- celulele epiteliale ale tractului digestiv : jejun, ileon, colon

- celulele barierei hematoencefalice
- celulele endoteliale ale capilarelor placentei
- membrana polului biliar al hepatocitelor
- celulele epiteliale în perie a tubului contort proximal

ţesuturi cu hiperexpresie :

- celule tumorale chimiorezistente

c) Implicaţii funcţionale

Metabolismul cortico-steroizilor în CSR

Controlul concentraţiei intracelulare a drogurilor prin mecanism tip pompa de eflux (absorbţia digestivă, trecerea barierei hemato-encefalice, excreţia biliară şi excreţia renală)

Se pune problema implicaţiilor polimorfismului SNPs al genei asupra variabilităţii individuale în ceea ce priveşte farmacocinetica şi farmacodinamia medicamentelor. Până în prezent s-au descris 15 asemenea variante ale SNPs (Hoffmeyer, 2000, cit. de 1).

Farmacocinetica şi farmacodinamia drogurilor influenţează major atât eficacitatea terapeutică, cât şi apariţia de efecte adverse, Pgp şi alţi transportori fiind factori esenţiali ai absorbţiei, distribuţiei, metabolizării şi eliminării drogurilor.

În concluzie, farmacogenomica, prin monitorizarea influenţei polimorfismului ADN asupra medicamentelor, ar permite optimizarea individualizării terapiei terapiei. În acest sens s-a propus parcurgerea următorului **algoritm** (9) :

TREAPTA 1 – **Identificarea unui fenotip de interes** (de obicei un caracter clinic important, fie un efect medicamentos benefic, fie un efect advers, cu considerabilă variabilitate inter-individuală, dar fără o cauză exogenă (deci cu posibilă explicaţie genetică). Acest fenotip poate fi un parametru fiziologic sau expresia unei maladii ; ancheta epidemiologică va stabili dacă variabilitatea acestui fenotip are caracter familial. Nu întotdeauna această abordare poate fi aplicată în studii de farmacogenetică, deoarece fiecare membru al familiei poate avea un răspuns propriu.

TREAPTA 2 – **Alegerea loturilor de pacienţi cu fenotip definit**, alături de grupurile de control ce sunt asociate cu toate variabilele cunoscute sau suspectate de a modula fenotipul, cum ar fi etnicitatea.

TREAPTA 3 – **Identificarea genei candidat sau a setului de gene care ar modula fenotipul** prin strategii de clonare poziţională, ceea ce presupune scanarea întregului genom, metodologie utilă în special în bolile monogenice, dar mai greu de realizat în farmacogenetică, deoarece rudele persoanei ce prezintă reacţii adverse sunt mai greu abordabile. Se identifică de fapt seturi de haplotipuri asociate cu un anumit răspuns la medicamente ; se folosesc loturi de pacienţi alături de loturile de control. Drept gene- candidat pot fi considerate şi cele al căror produs biologic modulează interacţiunea medicament-ţintă, deci se includ atât gene-candidat codante cât şi gene modulante ale funcţiei acestora (de exemplu : genele-candidat pentru canalele ionice şi genele modulatoare ale funcţiei acestora care influenţează efectul drogurilor antiaritmice).

TREAPTA 4 – **Identificarea variantelor ADN la nivelul genelor candidat sau a seturilor de gene** ceea ce ar include 3-10 x 10^6 polimorfisme mononucleotidice (SNPs), atât la nivelul regiunilor codante ale genei, cât şi la nivelul regiunilor promotor sau a zonelor ce delimitează intronul de exon ; este o tehnologie greu de realizat momentan. De aceea, în momentul de faţă, accentul se pune mai mult pe studierea haplotipurilor implicate în răspunsul la medicamente, decât pe studiul milioanelor de SNPs, raportul cost/beneficiu fiind în favoarea primului tip de testare. Totuşi, dacă s-a identificat un set de polimorfisme ce prezintă rol predictiv în răspunsul la medicamente, se trece la folosirea testului prospectiv în populaţie, pentru a stabili dacă valoarea predictivă este reproductibilă.

În concluzie, cartarea farmacogenomică presupune o bază de date extrem de bine pusă la punct în ceea ce priveşte pacienţii, identificarea grupelor de control adecvate, abordarea metodologică şi statistică. Se pune accent şi pe identificarea variantelor alelice mai rare, dar care produc grave reacţii adverse (deficienţa în thiopurinmetiltransferază). Nu în ultimul rând, această cartare presupune implicaţii de ordin etic, fiind necesar consimţământul informat al pacientului pentru folosirea ADN-ului propriu într-un trial.

Dificultăţi:

- realizarea dificilă a studiilor familiale;
- necesitatea unui mare număr de pacienţi expuşi la drog şi urmăriţi a la longue;
- necesitatea comparării frecvenţei polimorfismului genelor-candidat prezente în populaţia afectată cu cea din populaţia neafectată
- necesitatea scanării întregului genom în cazul eşecului identificării unei asociaţii sugestive, ceea ce implică costuri extrem de ridicate.

3. APLICAŢII ŞI DIRECŢII DE CERCETARE ALE FARMACOGENETICII

3.1 Aplicaţii în cardiologie

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă care prezintă mutaţie a genei enzimei de conversiei a angiotensinei (ACE) ar răspunde optim la tratamentul cu β-blocante (2); la aceşti pacienţi, ar lipsi un mic fragment de ADN din gena ACE (a fost numită versiunea "scurtă" a genei ACE); la pacienţii purtători a două gene scurte, nivelul activităţii ACE este foarte înalt, cordul lucrează din greu şi se deteriorează rapid (fapt dovedit în special post-transplant cardiac de McNamara, 2001); reversul este că, la aceşti pacienţi, tratamentul β-blocant cu efect deprimant asupra axului RAA ar avea însă maximum de beneficiu.

Efectul inhibitorilor ACE în HTA ar varia în funcţie de profilul genetic; s-a pus la punct un test de determinare a acestui profil, bazat pe determinarea SNPs (responderii ar fi mai sensibili la inhibitorii ACE şi mai bine protejaţi împotriva accidentelor vasculare cerebrale). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă, care prezintă anumite variante ale kinazei receptorilor β-adrenergici miocardici (Beta ARK1) în cantitate crescută ar răspunde prost la catecolaminele endogene şi ar supravieţui mai puţin, dar β-blocada ar ameliora, la aceştia, spectacular inotropismul cardiac.

Răspunsul la inhibitorii de HMG-reductază în tratamentul hipercolesterolemiei ar depinde de polimorfismul CETP (colesteryl-ester-transfer- protein). Purtătorii de alele B1B1 se asociază cu nivele crescute de CTP şi concentraţii crescute de LDL , dar răspund mai bine la tratamentul cu statine (comparativ cu purtătorii de alele B2B2 care pot fi clasaţi drept non-responderi).

Ultima verigă a axului RAA, aldosteronul, prezintă de asemenea variante genetice CYP ale enzimelor ce-i catalizează sinteza (11-ß-hidroxilaza şi aldosteron-sintetaza; în funcţie de cantitatea şi proporţia în care se găsesc aceste două enzime în ţesutul miocardic şi vascular este influenţat gradul de remodelare cardiacă (hipertrofia) şi vasculară (rigidizarea) în caz de HTA, de unde şi variabilitatea răspunsului la antialdosteronice) (3).

Consecinţele practice ar fi reprezentate fie de necesitatea sintezei de droguri al căror efect să nu depindă de variabilitatea genetică (deci care să fie la fel de utile tuturor pacienţilor), fie de punerea la punct a unor teste simple şi necostisitoare de identificare a responderilor, respectiv a persoanelor care pot avea efecte adverse grave (de ex. angioedemul cu risc vital la pacienţii ce primesc inhibitori ECA).

3.2 Aplicaţii în oncologie

Polimorfismul genetic al enzimelor de biotransformare a noxelor chimice din mediu (tip CYP1A1, GSTS, EPHX) ar explica susceptibilitatea unor indivizi de a face anumite forme de neoplazii (în special hemopatii limfoide maligne şi cancer oral) (11).

Polimorfismul metabolic ar explica diferenţele ca eficienţă remarcate la administrarea anumitor droguri citostatice. Astfel, la administrarea de amonafidă (de fapt un prodrog), acetilatorii rapizi fac mai rapid mielodepresie şi la doze mai mici decât acetilatorii activi (drogul activ este de fapt N-acetil-amonafida, de aceea ar trebui efectuate, prealabil chemoterapiei, nu numai leucograma, dar şi determinarea fenotipului acetilator) (5).

Identificarea pacienţilor cu genotip UGT1A1 (uridin-difosfatglucuronozil-transferază) ar permite excluderea acestora de la tratamentul cu irinotecan, deoarece aceştia prezintă un risc înalt de toxicitate, având o rată redusă a activităţii de glucuronoconjugare hepatică (prezintă adesea sindroame subclinice tip Gilbert sau Crigler-Najjar, caracterizate prin hiperbilirubinemie neconjugată) (5).

Administrarea trastuzumab (herceptin) care este un anticorp monoclonal hibrid utilizat în cancerul mamar, ţintit pe receptorul HER2, este mai eficient la pacientele cu hiperexpresie a acestui receptor; aceste paciente pot fi identificate printr-un test specific - HERCEPTEST (11,13,16)

3.3 Aplicaţii în gastroenterologie

Omeprazolul, inhibitor al pompei protonice (mai precis H^+/K^+ ATPazei) a celulelor parietale gastrice, utilizat pentru reducerea secreţiei gastrice acide în ulcerul gastroduodenal şi boala refluxului gastro-esofagian are efecte diferite consecutiv diferenţelor de metabolizare condiţionate genetic. Spre deosebire de populaţia caucaziană, cca 20% dintre asiatici sunt homozigoţi pentru varianta CYP2C19 cu fenotip metabolizator redus ceea ce impune reducerea dozei de omeprazol; lipsa de adaptare a dozei poate determina reacţii adverse (13).

4. IMPLICAŢII BIOETICE

Problemele bioetice ale farmacogeneticii sunt asemănătoare cu cele ale diagnosticului presimptomatic din bolile monogenice (care nu beneficiază de terapie). Includerea în trialuri farmacogenetice a persoanelor ce prezintă reacţii adverse la anumite medicamente impune în consecinţă respectarea confidenţialităţii şi obţinerea consimţământului informat.

Problema se pune, în special, atunci când rezultatele studiilor academice efectuate urmează a fi preluate şi utilizate de companiile farmaceutice. Confidenţialitatea privind datele referitoare la polimorfismul ADN al persoanelor cu reacţii adverse este obligatorie pentru funcţionarea băncilor de ADN. Pe de altă parte, medicul curant ar trebui să cunoască profilul genetic al pacientului pentru a evita eventuale reacţii adverse şi acuzaţia implicită de malpraxis. Urmează ca această contradicţie să fie rezolvată prin realizarea unui cadru legal adecvat care să respecte drepturile pacientului la confidenţialitate fără a limita însă eficienţa şi siguranţa actului terapeutic, protejând în acelaşi timp medicul (10,11).

5. CONSIDERAŢII FINALE

Farmacogenomica apare ca un nou domeniu de aplicaţie în farmacogenetică, care poate fi privit sub două unghiuri (7):

- influenţarea sintezei noilor droguri de cunoaşterea tuturor genelor;
- cunoaşterea profilului farmacogenetic a fiecărui individ-candidat la un nou medicament.

Acest fapt va avea două beneficii majore:

- predicţia cu un înalt grad de acurateţe a indivizilor ce pot avea reacţii adverse la un medicament chiar fără cunoaşterea specifică a metabolismului medicamentului sau a alelelor specifice care modulează reacţia la acesta; cartografierea SNPs a genomului uman va permite identificarea pacienţilor cu risc de reacţii adverse prin realizarea unui profil-tip (pattern) abreviat de markeri SNP; la restul pacienţilor medicamentul va putea fi utilizat fără rezerve;

- dezvoltarea profilurilor farmacogenetice SNP abreviate va permite ajustarea dozei medicamentoase pentru o maximă eficienţă, crescând doza la indivizii cu metabolizare rapidă (hipermetabolizatori) şi reducând-o la cei cu metabolizare lentă (hipometabolizatori).

Creşterea eficienţei şi reducerea riscului (respectiv a costului) terapiei reacţiilor adverse ar justifica cheltuielile suplimentare implicate ale programelor de screening pentru profilurile farmacogenetice SNP. După cum s-a văzut, acestea sunt implicate atât în asocierea alelică (dezechilibru de linkage pentru grupuri etnice şi rasiale, una din alelele SNP fiind mereu asociată cu boala), cât şi în definirea reacţiilor adverse. Ele se pot identifica prin investigarea electronică a regiunii, folosind analizele bioinformatice la scară industrială prin mass-spectroscopia şi microarray chips, deziderate pentru următorii 5-10 ani (4,10, 11).

Utilizarea practică a acestor achiziţii trebuie reglementată atât prin comitetele de etică cât şi de legislaţia în vigoare, deoarece folosirea probelor de ADN necesită consimţământul informat al pacientului.

În SUA, atât cercetările în domeniul farmacogeneticii/farmacogenomicii, cât şi utilizarea în practica clinică a noilor achiziţii necesită agrementul Pharmacogenetics Research Network, fondat de către US National Institute of General Medicine, care stabileşte standardele în domeniu.

Progresele au fost accelerate de reunirea eforturilor cercetătorilor academici cu a celor din industria farmaceutică, un exemplu în acest sens fiind SNPs Consortium care grupează 13 companii şi 5 centre de excelenţă academice; aceasta a uşurat circulaţia informaţiei şi a permis identificarea şi cartografierea a nu mai puţin de 1.800.000 SPNs per genom uman până în noiembrie 2001. Acest fapt face posibil ca, în prezent, markerii genetici care modulează susceptibilitatea la droguri să poată fi identificaţi mult mai rapid (17,18,19).

Progresele farmacogeneticii şi farmacogenomicii prefigurează aşa dar intrarea terapeuticii medicamentoase într-o nouă eră în care individualizarea schemei terapeutice, bazată până în prezent doar pe o estimare aproximativă a eficienţei şi toleranţei în funcţie de anamneză, starea funcţională a pacientului şi eventuale comorbidităţi şi practicată prin succesive tatonări ale drogurilor şi dozelor, să fie înlocuită printr-o selectare mai precisă a drogului şi a dozei ideale, care să aibă la bază particularităţile genetice ale individului (a taylored therapy).

BIBLIOGRAFIE

1. Brinkmann U., Roots J., Eichelbaum M., Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1; impact of polymorfisms on pharmacotherapy, *Drug Discovery*, 2001, 6,16, 835-840.
2. Gottlieb S., Blocker response may have gene link, *BMJ*, 2001, 322, 814.
3. Guţiu I.A., Farmacogenomica - cea mai nouă ramură a geneticii medicale. Aplicaţii în cardiologie, *Farmacia*, 2001, XLIX, 2, 53-66.
4. Iacobaş A.D., Iacobaş S., Noi indicatori farmacologici în terapia genetică, *Farmacia*, 2001, XLIX, 3, 25-32.

5. Innocenti F., Iyer L., Ratain M.J., Pharmacogenetics of anticancer agents: Lessons from amonafide and irinotecan, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 596-600.
6. Kalow W.,Pharmacogenetics in biological perspective, *Pharmacol Reviews*, 1997, 49, 4, 369-380.
7. Matew C.H., Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders, *BMJ*, 2001, 322,1031-1034.
8. Nussbaum R., McInnes R., Willard H., *Genetics in medicine*, 6th edition, W.B. Saunders Company, 2001.
9. Roden D.M., George A.L. Jr., The genetic basis of variability in drug responses, *Drug Discovery*, 2002, 1, 37-44.
10. Roses A.D.,Pharmacogenetics, *Human Molec Genetics*, 2001, 10, 20, 2261-2267.
11. Sadée W., Pharmacogenomics, *BMJ*, 1999, 319, 1286
12. Sarmanova J., Benesova K., Gut I., Nedelcheva-Kristensen V., Tynkova L., Soucek P., Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's lymphomas, *Human Molec Genetics*, 2001, 10, 12, 1265-1273.
13. Shi M.M., Bleavin M.R., Iglesia F.A., Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 591-595.
14. Weinshilboum R., Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase, *Drug Metab Disp*, 2001, 29, 4, 601-605.
15. Wendell W.W., *Pharmacogenetics*, Oxford University Press, 1997.
16. Wolf C.R., Smith G., Smith R.L., Pharmacogenetics, *BMJ*, 2000, 320, 987-990.
17. Zak N.B., Shifman S., Shalom A., Darvasi A., Population based gene discovery in the post-genomic era, Drug Disc, 2001, 6, 21, 1111-1115.
18. *** , Pharmacogenetics, *BMJ*, 2001, 322, 1007-1008.
19. *** , The promise of human genetic databases, *BMJ*, 2001, 322, 1009-1010.

NOUTĂŢI

DIFERENŢE ÎNTRE TIMPII DE TRANZIT ARTERIAL LA HALUCE ŞI DEGETE DETERMINATE PRIN FOTOPLETISMOGRAFIE

Viteza undei pulsatile arteriale (*Pulse Wave Velocity*- PWV) reprezinta un bun indicator al distensibilităţii arteriale. Determinarea directă a acestui parametru se poate efectua prin măsurarea diferenţei de latenţă a undei pulsatile între două niveluri de culegere de-a lungul aceluiaşi traiect arterial, dar este dificilă şi lipsită de precizie. Autorii au efectuat un studiu pe 44 de bărbaţi sănătoşi normotensivi, la care s-au înregistrat ECG şi fotopletismografie (PPG) la nivelul halucelui şi al degetelor mâinii. S-a ales ca reper pentru măsurarea latenţei undei de puls piciorul pantei ascendente anacrote de pe traseul PPG. Doi parametri corelaţi valorilor PWV au fost urmăriţi in acest studiu: latenţa dintre unda R de pe ECG şi reperul de pe traseul PPG menţionat anterior; diferenţa între aceste latenţe măsurate la haluce şi mână (T – F PTTD). S-a constatat că valoarea acestor parametri scade cu vârsta şi nivelul presiunii arteriale sistolice, fără a depinde semnificativ de valoarea presiunii arteriale diastolice. Relatia cu vârsta pacienţilor poate fi atribuită modificărilor structurale care determină scăderea complianţei arteriale şi nu efectelor funcţionale asociate cu creşterea presiunii arteriale pe măsura înaintării în vârstă. În sprijinul acestei afirmaţii vine faptul că parametrii determinaţi nu depind de presiunea diastolică, desi măsuratorile au fost efectuate practic în perioada telediastolei. Autorii subliniază şi avantajul utilizării înregistrărilor fotopletismografice pentru evaluarea PWV, caracterizate prin artefacte reduse şi o bună sensibilitate a tehnicii în raport cu vârsta pacienţilor (Nitzan M., Khanokh B., Slovik Y., The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography, *Pysiol Meas*, 2002, 23, 1, 85- 93).

F. Filip

TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL CORPILOR STRĂINI DE LA NIVELUL TRACTULUI DIGESTIV

Anca Trifan, C. Sfarti, Camelia Cojocariu, Gh. Bălan, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica II Medicală Gastroenterologie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi

ENDOSCOPIC MANAGEMENT OF FOREIGN BODIES IN THE GASTROINTESTINAL TRACT (Abstract): Ingestion of foreign bodies is a common occurrence and represents a frequent reason for emergency endoscopy. The aim of this paper is to present the possibilities of managing foreign bodies in gastrointestinal (GI) tract. There are very different types of foreign bodies which can reach in GI tract accidentally or voluntary: food bolus, bones or cartilages, dental prothesis, bezoars, metallic objects (sharp or blunt). It is very important to assess a correct evaluation of situation and to make the right decision for treatment: expectative, endoscopic or surgical extraction. For this reason it is wised to start the investigation with an X-ray evaluation of the patient which can help us finding radio opaque foreign bodies. The first therapeutic option is the endoscopic removal of foreign bodies which has very low rates of complications, associated morbidity and mortality. A wide range of endoscopic devices, including forceps, Dormia baskets, polypectomy snares and balloons can be used. Usually, the endoscopic procedure is a successful technique which allows the removal of foreign bodies in almost all cases without significant complications. Surgery is rarely required. **Keywords**: FOREIGN BODIES, ENDOSCOPY, UPPER GI TRACT

MOTIVAŢIE

Corpii străini (cs) ingeraţi accidental sau voluntar se însoţesc de o mortalitate şi morbiditate deosebită; în Statele Unite, peste 1500 de oameni decedează anual din cauza cs impactaţi la nivelul tractului digestiv. Deşi aproximativ 80-90% din cs reuşesc să traverseze fără probleme tractul digestiv, 10-20% trebuie extraşi endoscopic şi 1% necesită intervenţie chirurgicală. Ingestia de corpi străini reprezintă o problemă multidisciplinară necesitând o abordare multilaterală, din punctul de vedere al gastroenterologului, chirurgului, O.R.L.-istului şi eventual al pneumoftiziologului.

EVALUAREA SITUAŢIEI

Următoarele probleme trebuie evaluate în faţa unui bolnav care a ingerat un corp străin:

tipul corpului străin:
- alimentar/nealimentar;
- beant/ascuţit;
- tipuri particulare de cs: pachete de cocaină, baterii tip ceas.

mărimea obiectului:
- peste 5 cm (necesită intervenţie endoscopică sau chirurgicală);
- sub 5 cm (în general, parcurge tubul digestiv fără probleme, necesitând ca primă etapă urmărire).

categoria în care se încadrează pacientul:
- copii;
- prizonieri, deţinuţi;
- bolnavi psihici;
- bătrâni (edentaţi, purtători de proteze mobile).

existenţa unui al doilea obiect (există o descriere în literatură care atestă 2533 cs intragastrici!!!).

Recurenţa ingestiei de corpi străini intragastrici este cuprinsă între 2,7-10%.

SEDIUL IMPACTĂRII CS LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI

1. hipofaringe
2. esofag
- la nivelul stricturilor fiziologice:
  - i. deasupra crosei aortei;
  - ii. deasupra bifurcaţiei traheei;
  - iii. deasupra cardiei.
- în vecinătatea proceselor patologice (stenoze, inele, tumori)
3. stomac: obiecte de mari dimensiuni
4. duoden: la nivelul genunchiului superior
5. valva ileocecală

Tabloul clinic - polimorf, în funcţie de elementele citate mai sus, importanţă maximă în dictarea simptomatologiei având sediul impactului şi ascuţimea obiectului.

Diagnosticul şi tratamentul variază în funcţie de aceleaşi elemente.

1. CS impactat în **hipofaringe**, deasupra sfincterului esofagian superior realizează cel mai frecvent sindromul numit "café coronary" constituit din distres major, dispnee cu stridor, anxietate, fenomene apărute în timpul deglutiţiei. Necesită intervenţie promptă. Manevra Heimlich poate fi salvatoare. În cazul obstrucţiei căilor aeriene de către cs, intubaţia şi traheotomia sunt salutare. În cazul în care cs stă deasupra sfincterului esofagian superior se recomandă introducerea unui laringoscop şi cu un forceps se asigură extragerea cs.

Atenţie! în timpul retragerii cs poate cădea în căile aeriene, astfel încât este de dorit utilizarea overtub-ului sau a intubaţiei în timpul manevrei.

2. CS impactat la nivelul **esofagului**, în una din zonele de strâmtorare fiziologică sau patologică, poate îmbrăca aspecte diferite în funcţie de gradul de obstrucţie realizat.

Obstrucţia completă produce distres mediu sau sever, durere retrosternală similară cu cea din infarctul miocardic, disfagie, uneori odinofagie (care trebuie să ne facă să ne gândim la o posibilă laceraţie, obligându-ne la evaluarea semnelor de crepitaţie).

Investigaţii. În cazul suspiciunii de cs esofagian nu se indică tranzitul baritat. Se recomandă Rx pe gol de la baza scalpului la nivelul anusului pentru identificarea cs radioopaci; neidentificarea acestora nu infirmă existenţa cs radiotransparenţi. În condiţiile disfagiei complete, mai ales când bolnavul nu-şi poate manipula propriile secreţii, endoscopia digestivă superioară trebuie considerată urgentă pentru a putea evita aspiraţia sau/şi leziunile determinate de contactul prelungit al cs cu peretele (inflamaţie, necroză, perforaţie, fistulă, abces).

Tratamentul de elecţie este cel endoscopic. Instrumentar: un endoscop flexibil standard (de preferinţă videoendoscop), un aparat Roentgen, ansă de polipectomie, basket Dormia, cilindru de sucţiune, balonaş TTS ("through the scope"), ansă Roth.

Pentru ***cs alimentari sau corpuri beante*** se adaptează una din următoarele tehnici:

Tehnica de extragere a cs are următoarele variante:

a. Endoscopul plasat deasupra cs; se introduce o sondă de polipectomie sau basket Dormia pe canalul de biopsie; se prinde cs în întregime sau parţial, când este friabil, şi se extrage.

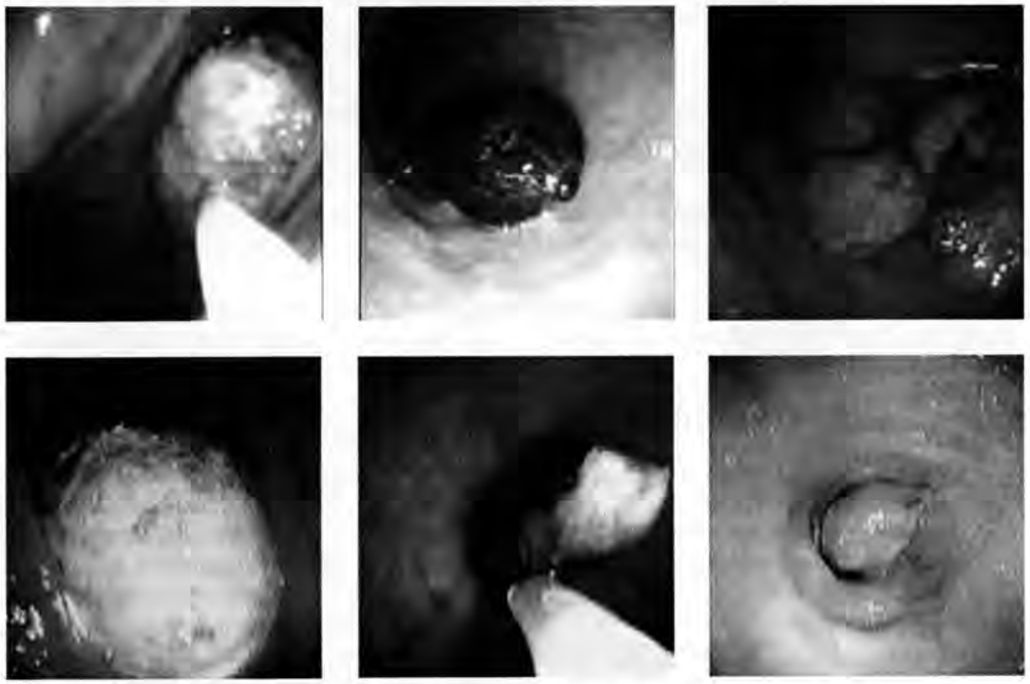


Fig. 1. Aspecte endoscopice tipice pentru corpi străini (a,b,c,d – fitobezoari gastrici; e,f – corpi străini alimentari blocaţi deasupra unei stenoze esofagiene)

b. Cilindrul de sucţiune utilizat pentru ligatura varicelor esofagiene este plasat în vârful endoscopului; se plasează endoscopul deasupra corpului şi se cuplează aspiraţia. CS (alimentar) se inclavează în cilindru şi este extras afară odată cu endoscopul. Se repetă acţiunea până la eliberarea lumenului esofagian. Se recomandă folosirea unui overtub pentru a uşura pasajele repetate ale endoscopului.

c. Endoscopul se plasează deasupra cs; prin canalul de biopsie se trece un balonaş tip TTS degonflat care prin împingere uşoară este introdus sub cs; se gonflează balonaşul după care acesta este extras, angajând în acelaşi timp şi cs.

Tehnica de împingere a cs (aplicabilă aproape numai cs alimentari).

Se introduce endoscopul deasupra cs şi se împinge cu precauţie cu tot cu cs în stomac. Metoda necesită multă blândeţe şi precauţie. Se poate folosi în locul endoscopului o sondă Savary trecută pe un fir ghid care se împinge prin forţa aplicată axial şi lateral stânga în stomac. Metoda este fezabilă numai când lumenul nu este afectat de o leziune stenotică importantă. O altă metodă de împingere utilizabilă în cazul cs alimentari mici este cu ajutorul pensei de biopsie trecută prin canalul endoscopului; endoscopul se situează deasupra cs şi cu ajutorul pensei se fragmentează bolusul, porţiunile inclavate în sondă fiind împinse cu precauţie în stomac. Trebuie menţionat că metodele de împingere sunt oarbe şi necesită un endoscopist experimentat şi precaut.

Orice procedură de extracţie/împingere a unui cs trebuie să fie însoţită de un efort diagnostic şi unde este necesar de o procedură terapeutică (dilatare). Este indicată rezolvarea completă a bolnavului de la prima şedinţă.

Corpii străini ascuţiţi (oase, scobitori, sârme, cozi de linguri, lame de ras, perii etc.) reprezintă o problemă dificilă de diagnostic (în special al complicaţiilor) şi de tratament. Riscul de perforaţie este apreciat la 30%, cu riscuri de hemoragie şi de complicaţii septice consecutive. Odinofagia, durerea de tip pleuritic, crepitaţiile, hematemeza în contextul ingestiei unui cs trebuie să fie sugestive pentru perforaţie. Se recomandă Rx simplă şi endoscopie de urgenţă. Înainte de orice gest de endoscopie intervenţională trebuie evaluată corect situaţia şi să se răspundă cît mai realist la întrebările: 1) dacă cs trebuie scos; 2) dacă cs poate fi scos. În general, se acceptă că orice cs ascuţit în măsura în care poate fi scos, trebuie scos. Pe de altă parte, se ştie că obiectele mai mici de 5cm, chiar ascuţite reuşesc să parcurgă de cele mai multe ori fără incidente tractul digestiv, eliminându-se. După evaluarea riscurilor, poate fi tentată extragerea cs folosind o ansă de polipectomie sau basket Dormia cu condiţia utilizării overtub-ului pentru protecţia esofagului la retragerea cs ascuţit. Când obiectul este mic sau a depăşit aria la care se poate ajunge cu endoscopul se poate aştepta până la 3 săptămâni evoluţia naturală, urmărind radiografic zilnic bolnavul. Dacă cs s-a oprit din înaintare pentru mai mult de 3-7 zile, se recurge la intervenţie chirurgicală. Pentru cs care nu părăsesc stomacul pentru 3 săptămâni se recurge la intervenţie chirurgicală. De asemenea, pentru cs ascuţiţi cu dimensiuni mari impactaţi în stomac, duoden sau colon, a căror extragere comportă riscuri mari, trebuie aleasă în mod realist chirurgia.

3. Corpii străini reţinuţi în **stomac, duoden, colon** sunt în general, în absenţa complicaţiilor (sângerare, perforaţie), asimptomatici. Când cs nu sunt ascuţiţi, se poate aştepta timp de 7-21 zile înainte de a tenta extragerea pentru că mare parte din ei se elimină spontan.

4. Corpii străini impactaţi în **duoden** pot fi scoşi prin extragere cu ajutorul endoscopiei, dacă forma şi mărimea acestora o permite.

5. Corpii străini de la nivelul **valvei ileo-cecale**, în mod teoretic, sunt la o distanţă la care se poate ajunge cu colonoscopul; extragerea se efectuează similar cu cea de la orice alt nivel al tubului digestiv.

***CS speciali*:**

- bateriile de tip disc (pentru ceas) se constituie într-un tip special de cs datorită capacităţii lor erozive directe, a arsurii de joasă frecvenţă şi necrozei de presiune produse de acestea. În special, dacă s-au inclavat la nivelul esofagului, intervenţia endoscopică trebuie să fie urgentă, deoarece riscul perforaţiei este maxim. Pentru extragerea lor şi a monezilor se poate folosi un tip de basket numit "Roth retrieval" care constă dintr-o ansă de polipectomie la care s-a adaptat o plasă (seamănă cu o plasă de pescar).
- pachetele de cocaină ingerate în număr mare, deseori voluntar de către traficanţii care realizează sindromul numit "body packer" sau "bodybagger" pot constitui o urgenţă ameninţătoare de viaţă. Deşi cea mai mare parte din aceste pachete se elimină spontan fără probleme, ruperea chiar numai a unuia provoacă moartea bolnavului. Ingestia a 1-3 grame de cocaină este fatală. La aceste fapte trebuie adăugată lipsa de colaborare a bolnavului. În faţa unui bolnav la care s-a suspicionat (anamnestic, radiologic) ingestia de pachete de cocaină nu se indică folosirea de purgative, clisme, prokinetice şi nici endoscopia care ar putea leza pachetele. În condiţiile în care ingestia se situează cu 24-48 ore înainte şi pachetele nu au fost încă eliminate, când se suspicionează ruptura lor (semne radiologice sau semne clinice de intoxicaţie), când există

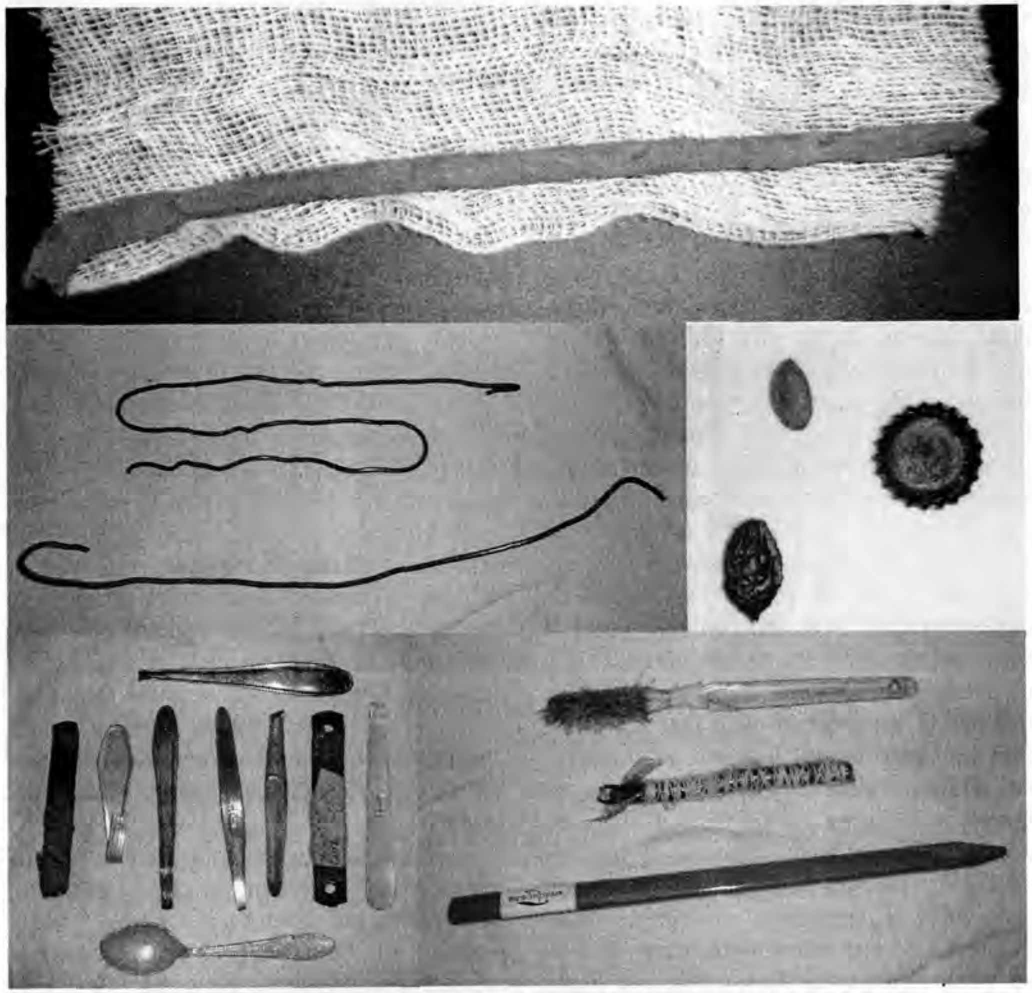


Fig. 2 Corpi străini extraşi endoscopic din tubul digestiv superior - selecţie din Colecţia Clinicii a II- a Medicală Gastroenterologie

semne de obstrucţie intestinală se indică intervenţia chirurgicală care poate fi salvatoare.

- bezoarii sunt agregări de material vegetal şi animal care se formează în interiorul stomacului şi rămân sechestraţi la acest nivel, fiind favorizaţi de leziuni care alterează kinetica gastrică normală. Ei sunt clasificaţi în fitobezoari (formaţi din material vegetal, frecvent în zona noastră tătănească) şi trichobezoari (când sunt agregări în jurul unor fire de păr). În general, pot fi uşor fragmentaţi şi extraşi cu ajutorul unei pense de biopsie sau anse de polipectomie. Când sunt foarte mari se poate încerca lavajul gastric cu cantităţi mari de apă caldă introdusă printr-un cateter cu diametru mare; sunt păreri că adăugarea unor enzime: acetilcisteina, celulaza ar spori şansele de fragmentare.

SUPRAVEGHEREA POST-PROCEDURĂ

După orice procedeu endoscopic de extracţie a unui cs, în special dacă acesta a fost mare, ascuţit trebuie considerată perforaţia ca o complicaţie posibilă. Dacă extracţia a fost dificilă trebuie efectuat imediat un studiu radiologic cu o substanţă de contrast hidrosolubilă. Din punct de vedere clinic: febra, tahicardia, dispneea, durerile precordiale, existenţa crepitaţiilor trebuie să alarmeze. Radiografia toracică care indică prezenţa aerului în mediastin este patognomonică pentru perforaţie.

Mortalitatea şi morbiditatea asociate procedurilor endoscopice:

Procedeele endoscopice care utilizează instrumente flexibile asociază un procent minim de complicaţii. Perforaţia este asociată la 0,3% din procedurile de extracţie endoscopică de cs. Mortalitatea se situează sub 0,01%. Aceste date trebuie privite însă cu precauţie, ele fiind publicate de endoscopişti cu mare experienţă. În mâinile unor endoscopişti începători, cifrele pot pur şi simplu exploda! Pe de altă parte dacă se consideră numai extracţiile corpilor ascuţiţi, metalici, riscul de perforaţie se situează între 15 şi 30%.

Succesul metodelor endoscopice de extracţie a cs se situează între 89-95%. Este de subliniat, însă, că mare parte din cs din studiile care raportează un astfel de succes au fost cs alimentari.

Raportul cost/eficienţă

Introducerea metodelor endoscopice de rezolvare a cs de la nivelul tractului digestiv a micşorat simţitor costurile prin eliminarea cheltuielilor de anestezie, intervenţie chirurgicală, internare (de cele mai multe ori extracţia endoscopică se face în condiţii de ambulator). Se consideră că metoda endoscopică este cu 89% mai ieftină. Tot la economii se situează şi absenţa necesităţii concediului medical îndelungat după procedură.

CONCLUZII

Corpii străini la nivelul tractului digestiv trebuie încă să fie consideraţi ca o încercare pentru medicul curant. Deşi endoscopia flexibilă a simplificat mult rezolvarea lor, această metodă trebuie folosită după ce ne asigurăm că bolnavul a fost informat asupra riscurilor perforaţiei şi şi-a dat consimţământul informat, şi atunci când avem certitudinea că extragerea este necesară şi că nu agravează situaţia. Este de dorit ca în timpul extracţiei să se asigure protecţia esofagului, faringelui şi a căilor respiratorii prin utilizarea unui overtub.

Este important ca endoscopistul să aibă maturitatea să nu ezite să ceară asistenţa unui chirurg sau chiar să cedeze în faţa metodelor acestuia din urmă în cazuri selectate.

BIBLIOGRAFIE

1. Alaradi O., Bartholomew M., Barkin J.S., Upper endoscopy and glucagon: a new technique in the management of acute esophageal food impaction (abstract), *Am J Gastroenterol*, 1998, 93, 1609.
2. Brady P.G., Management of esophageal and gastric foreign bodies, Clinical updates, *ASGE online*, 1998.
3. Gotti R., Rizzolo M., Fucile V. et al., Denture: an unusual foreign body ingestion. Experience on 160 cases (abstract), *Gastrointes Endosc*, 1999, 49, 112.

4. Kim J.K., Kim S.S., Kim J.I. et al., Management of foreign bodies in the gastrointestinal tract : an analysis of 104 cases in children, *Endoscopy* , 1999, 31, 302-304.
5. Lee S., Chun H.J., Jeen Y.T. et al., Removal of upper gastrointestinal sharp and pointed foreign bodies using endoscopic protector hood (abstract), *Gastrointest Endosc*, 1999, 49, 113.
6. Mosca S., Management and endoscopic technique in cancer of ingestion of foreign bodies, *Endoscopy*, 2000, 32, 232-233.
7. Pezzi J.S., Shiau Y.F., A method for removing meat impaction from the esophagus, *Gastrointest Endosc*, 1994, 40, 634-636.
8. Saed Z.A., Michatete P.A., Feiner S.D. et al., A new endoscopic method for managing food impaction in the esophagus, *Endoscopy*, 1990, 22, 226-228.

NOUTĂŢI

VALIDAREA UNUI DISPOZITIV FOTOPLETISMOGRAFIC DE MĂSURARE A VITEZEI UNDEI DE PULS ARTERIAL

Scopul studiului a fost de a valida o nouă metodă de măsurare a timpului de tranzit a undei de puls arterial şi a vitezei undei de puls (caracteristici ale elasticităţii peretelui arterial) utilizând o tehnică fotopletismografică (PPG). S-a mai urmărit compararea rezultatelor obţinute prin înregistrări de suprafaţă cu cele rezultate prin măsuratori intra-arteriale. Autorii au utilizat un dispozitiv de fotopletismografie cu o diodă de emisie de 880 nm şi 50 mA şi un fototranszistor ca receptor, cuplat la un sistem computerizat de stocare şi analiză a semnalului. S-au efectuat trei studii de validare : 1) latenţa undei de puls înregistrată fotopletismografic, definită ca intervalul de timp dintre unda R de pe ECG şi piciorul pantei pulsului arterial înregistrat la pumn sau glezna prin PPG, a fost comparată cu valorile obtinuţe simultan printr-o metoda standard (de ex. înregistrări Doppler arteriale) la 10 voluntari sănătoşi ; 2) latenţa undei de puls aortic măsurate prin PPG la 17 subiecţi a fost comparată cu valorile obţinute prin înregistrări directe, de cateterism intra-arterial ; 3) au fost efectuate multiple determinari ale vitezei undei de puls (PWV) la acelaşi subiect, la multiple niveluri (braţ, picior şi trunchi) şi pe diverse intervale de timp. S-a observat că latenţele măsurate prin PPG şi Doppler sunt asemănătoare ; o corelaţie bună s-a obţinut şi pentru înregistrările de suprafaţă şi cele intraarteriale. În ceea ce priveşte reproductibilitatea valorilor PWV, aceasta este bună pentru studii de scurta durată (coeficientul de variaţie CV < 6% pentru acelaşi nivel anatomic de înregistrare) şi satisfacator pentru înregistrările efectuate la intervale mari de timp (CV de 6, 3 ; 13, 1 ; 16 pentru aortă, braţ şi picior). Valorile măsurate pentru PWV au fost concordante cu cele din literatură. Concluzia autorilor este ca fotopletismografia reprezintă o bună alternativă la tehnicile uzuale de evaluare neinvazivă a elasticităţii arteriale. Prin simplitate şi uşurinta de utilizare poate fi introdusă ca tehnica *screening* în studii epidemiologice (Loukogeorgakis S., Dawson R., Philips N. et al., Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethymographic method, *Physiol Meas*, 2002, **23**, 3, 581- 596)

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

CANCERUL HEPATIC : INCIDENŢĂ, PREVENŢIE, FACTORI DE RISC, ALTGORITM DE DIAGNOSTIC

Cristina Cijevschi Prelipcean[1], Cătălina Mihai[1], Alina Cantemir[1], E. Miuţescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală II Gastroenterologie
2 Spitalul Judeţean Arad

HEPATOCARCINOMA : INCIDENCE, PREVENTION, RISK FACTORS, DIAGNOSE (Abstract) : Hepatocarcinoma is a disease with increasing prevalence. Knowing the major and the minor risk factors, we can prevent it on a primary, secondary or tertiary level. Major risk factors for hepatocarcinoma are : male, over 50 years of age, viral hepatitis B and C, liver cirrhosis regardless the etiology. Minor risk factors are : smoking, diabetes melitus correlated with hepatic disease, obesity and non-alcoholic, non-viral steatohepatitis. The diagnose and follow up are achieved by alpha-fetoprotein level, echography, fine needle biopsy in certain cases and highly developed imagistic techniques. The ideal therapy is liver transplant. **Key words** : HEPATOCARCINOMA, PREVENTION, LIVER CIRRHOSIS

Cu o incidenţă anuală mondială care variază între 250.000-1.000.000 cazuri (6), hepatocarcinomul (HCC) este în prezent o problemă de sănătate publică. Reprezintă mai mult de 5% din totalul cancerelor, fiind în prezent a şaptea cauză de deces prin cancer la bărbaţi şi a noua la femei.

Distribuţia HCC este extrem de heterogenă, iar variaţiile geografice au înregistrat mutaţii remarcabile ce pot fi doar parţial explicate. În ţările în curs de dezvoltare incidenţa este de 2-3 ori mai mare comparativ cu ţările dezvoltate. Astfel, în Asia de Sud-Est şi Africa, incidenţa corelată cu vârsta şi sexul este de 20-28 de cazuri $/10^5$ comparativ cu maxim $5/10^5$ în Europa de Nord, Australia şi America de Nord. Explicaţiile posibile sunt : vaccinarea pentru hepatita B, condiţiile de igienă alimentară superioară cu expunere redusă la aflatoxine.

În acelaşi timp asistăm la o creştere a HCC în zone considerate clasic cu risc mediu (Japonia, Europa de Vest, America de Nord) (3). Explicaţiile sunt multiple, dintre care mai plauzibile sunt :

- creşterea în ultimele 2 decenii a numărului de persoane infectate cu virus C ; de exemplu în SUA, în 1994, 3,9 mil. americani erau infectaţi cu virus C, iar numărul de cazuri noi estimate anual este în SUA de peste 35.000 (13) ;
- supravieţuirea de lungă durată a bolnavilor cu ciroză hepatică (CH), datorată în principal metodelor noi de tratament ale unor complicaţii redutabile (hemoragia digestivă superioară prin efracţie variceală, peritonita bacteriană spontană) sau tratamentului cu Interferon în ciroza hepatică compensată (14) ;
- depistarea prin tehnici imagistice deosebit de performante a HCC în stadii precoce.

Cu toată modernizarea metodelor de diagnostic şi tratament, HCC nu are prognostic bun, în primul rând datorită diagnosticului pus tardiv, în faze avansate ale bolii. Procentual, sub 5% din HCC supravieţuiesc la 5 ani de la stabilirea diagnosticului (12). Supravieţuirea din momentul precizării diagnosticului, fără tratament, este în medie de 7 - 8 luni. Această realitate obligă la găsirea şi folosirea celor mai eficiente metode de prevenţie în cancerul hepatic. În mod ideal prevenţia în HCC se face la 3 nivele : *primar, secundar şi terţiar* (2).

Prevenţia primară are rolul de a evita, neutraliza sau împiedica un agent etiologic să inducă procesul de carcinogeneză. Deci, printr-o prevenţie primară eficientă se doreşte împiedicarea transformării unui precarcinogen în carcinogen.

Prevenţia secundară constă în posibilitatea de a interfera metabolismul carcinogenului prin substanţe care, fie îl împiedică să ajungă la ţintă, fie interacţionează cu ADN-ul său.

Prevenţia terţiară reprezintă totalitatea metodelor prin care este împiedicată transformarea leziunilor precanceroase în leziuni canceroase.

Pentru a putea preveni apariţia HCC trebuiesc cunoscuţi factorii de risc, ştiut fiind că HCC este o neoplazie multifactorială, cu etiologie intricată, în care factorii de risc pot fi clasificaţi în *majori* şi *minori*.

FACTORII DE RISC MAJORI

Sexul masculin şi vârsta peste 50 de ani sunt factori de risc majori. Bărbaţii sunt afectaţi de 3 - 4 ori mai frecvent comparativ cu femeile. Acest lucru poate fi explicat parţial prin prevalenţa crescută a hepatitei B, C şi a consumului de alcool la bărbaţi. Vârsta constituie un factor de risc prin intervalul mare de timp în care infecţia cronică cu virus B şi C determină hepatocarcinoame pe ciroză hepatică. Acest interval este estimat a fi între 20-30 de ani (11,15).

Hepatita B şi C sunt clasificate „carcinogene" de către „International Agency for Research on Cancer".

Hepatita B este factorul cel mai frecvent implicat în apariţia HCC, îndeosebi în zonele cu risc crescut. Purtătorii cronici de virus B şi cei cu hepatită cronică postvirală B au risc mai mare comparativ cu populaţia generală. Riscul este cu atât mai mare cu cât infecţia este mai veche, sau dobândită la naştere (transmitere verticală de la mamă la făt). Probabilitatea anuală a apariţiei HCC legată de infecţia virală B variază între 0,5-2,5% (6).

Hepatita C. Infecţia cu virus C creşte de 20 de ori riscul de apariţie a HCC. Până în prezent nu s-a probat virulenţa diferită pentru HCC a unuia din cele 6 genotipuri (peste 50 de subtipuri) de virus C (4).

Ciroza hepatică, indiferent de etiologie, este cel mai important factor de risc pentru HCC (până la 80% din cazuri) (15).

Carcinogeneza din CH este un proces multifactorial, secvenţial, adesea multifocal în care displazia hepatocitară şi nodulii displazici sunt factori predictivi de risc pentru HCC (7).

Displazia hepatocitară este o anomalie pur histologică hepatocitară. Poate fi :

a) displazie cu celule mari, modificare frecvent întâlnită, adesea difuză în hepatopatiile cronice, uşor de identificat de către histopatolog (1) ;

b) displazie cu celule mici care este mai rară, adesea focală şi constituie un precursor veritabil al HCC (9).

În prezent datele sunt destul de controversate - *Care din cele două forme de displazie joacă un rol important în carcinogeneză*? - dar se acceptă că orice fel de displazie reprezintă o stare precanceroasă în procesul multifactorial care în final determină hepatocarcinom (10).

Nodulii hepatici cu dimensiuni de 8-20 mm se întâlnesc şi ei în CH ; pot fi noduli

cu displazie de grad scăzut (aspect omogen cu atipii citologice şi arhitecturale minime) şi de grad înalt în care alterările arhitecturale sunt mai pregnante, difuze sau focale şi în care nodulii pot conţine un focar microscopic de hepatocarcinom (10).

Hemocromatoza ereditară creşte riscul pentru HCC dar şi pentru alte localizări non-hepatice de cancer.

În prezent rolul hepatitelor autoimune, a bolii Wilson, sau a cirozei biliare primitive în apariţia HCC este dificil de definit, dar aparent este mai mic.

Dieta

Aflatoxinele. Contaminarea mărfurilor alimentare cu *Aspergillus Flavus* şi *Aspergillus Parasiticus*, prin metode imperfecte de stocare a alimentelor în locuri umede sau fierbinţi, reprezintă un important factor de risc în Africa şi estul extrem.

Dieta supraîncărcată în *fier*, prin folosirea la preparatul şi stocatul alimentelor sau băuturilor a recipientelor fabricate din fier (Africa), precum şi consumul de apă din heleştee sau râuri contaminate cu *algae blue green* - care produc peptide ciclice hepatotoxice (China), sunt factori de risc pentru HCC.

FACTORI DE RISC MINORI

Printre cei mai importanţi, şi nu în ultimul rând mai cunoscuţi în prezent, sunt :

- Tutunul şi alcoolul au rol important în HCC dar riscul este crescut numai la pacienţii cu CH.

- Diabetul zaharat este asociat cu risc crescut pentru HCC numai în prezenţa hepatitei B şi/sau C sau cirozei alcoolice.

- Obezitatea şi steato hepatita nonalcoolică şi nonvirală (NASH) ar putea deveni în viitorul apropiat factori de risc pentru HCC prin ponderea crescută pe care o câştigă aceste două afecţiuni în special în ţările dezvoltate.

- Contraceptivele orale cu doze ridicate de hormoni steroizi.

Cunoscând foarte bine factorii de risc putem preveni la nivel primar, secundar sau terţiar apariţia HCC.

PREVENŢIA PRIMARĂ

Constă în :

- prevenirea hepatitei B şi C ;
- vaccinarea pentru hepatita B în copilărie sau la vârstă adultă pentru persoanele considerate cu risc. Până în prezent nu există vaccin pentru hepatita C (virusul hepatitei C are 6 genotipuri cu mai mult de 60 de subtipuri) ;
- expunere redusă la aflatoxine prin consum de alimente şi băuturi verificate, stocate în recipiente adecvate ;
- consumul de contraceptive orale cu doze scăzute de hormoni steroizi ;
- interzicerea alcoolului, în special la persoanele infectate cu virus B şi /sau C, nu numai pentru că precipită apariţia cirozei şi HCC, dar şi pentru faptul că aceasta îi scoate pe bolnavi din cursa tratamentului antiviral sau a transplantului hepatic.

PREVENŢIA SECUNDARĂ

Substanţele cu potenţial chemopreventiv în curs de cercetare sunt : acidul poliprenoic şi retinoidul aciclic. În modele experimentale acestea determină suprimarea creşterii celulelor canceroase şi pe de altă parte induc apoptoza lor.

PREVENŢIA TERŢIARĂ

Ciroza hepatică este o stare precanceroasă care necesită tratament şi în care factorii etiologici cei mai frecvenţi sunt infecţia virală B şi C şi consumul de alcool.

Tratamentul cu Interferon al HCV dacă nu este curativ, cel puţin prelungeşte timpul de apariţie al HCC comparativ cu lotul de bolnavi care nu au beneficiat de tratament cu Interferon (5). Acest lucru este mai puţin convingător în infecţia cu virus B.

În concluzie : în prezent profilaxia primară prin vaccin pentru infecţia cu virus B şi terţiară cu Interferon pentru hepatita cu virus C sunt fapte documentate. Celelalte posibilităţi de profilaxie rămân speculaţii şi necesită în continuare studii aprofundate pentru a deveni certitudine.

DIAGNOSTICUL HCC

Ciroza hepatică, indiferent de etiologie, este responsabilă pentru un procent de 50-80% din cazurile de HCC. Pentru ca o leziune nedecelabilă să atingă 2 cm, intervalul de timp necesar este de 4-12 luni. În medie depistarea unui HCC pe o CH se face prin urmărire ecografică şi dozare de alfafetoproteină (AFP) la 6 luni (argumentat de studii de cinetică tumorală) (2,8,16).

Dozarea AFP nu este o metodă extrem de bună de supraveghere dacă este folosită singură. Valorile normale pentru AFP sunt sub 10 ng/ml, cu creşteri moderate în hepatitele cronice şi cirozele hepatice postvirale (sub 100 ng/dl). Creşteri moderate pot apare şi în situaţii fiziologice (sarcină) sau în alte neoplazii (gonade). Valorile mari de peste 400-500 ng/ml sunt specifice HCC. În diagnosticul HCC alfafetoproteina are o sensitivitate de 38-62% şi specificitate de 66-91%.

Fracţiile glicozilate din AFP şi alţi markeri sunt în studiu şi nu pot fi recomandate în stabilirea diagnosticului de HCC.

Ecografia, comparativ cu dozarea AFP, este o metodă cu eficienţă crescută în diagnosticul şi urmărirea HCC la pacienţii cu CH ; are specificitate de 93% şi sensitivitate de 71%. Aceşti parametri pot fi îmbunătăţiţi paralel cu experienţa examinatorului şi calitatea aparatului.

Un nodul hepatic hipo- sau hiperechogen, odată pus în evidenţă teritorial, se îndrumă către un centru de referinţă cu resurse tehnice şi umane suplimentare pentru a putea fi explorat.

Evidenţierea unui nodul hepatic ridică în general suspiciunea de HCC. Există mai multe eventualităţi :

nodul sub 1 cm. S-a demonstrat prin multiple studii faptul că mai bine de jumătate din nodulii hepatici sub 1 cm nu corespund unui HCC. Chiar dacă ar corespunde, atitudinea practică este de urmărire ecografică la 3 luni, existând două posibilităţi :

- să rămână la aceleaşi dimensiuni şi să nu fie un hepatocarcinom ;
- să ridice suspiciunea de HCC şi să fie monitorizat ecografic şi prin AFP la 6 luni.

Totuşi, chiar dacă nu se modifică dimensiunile, diagnosticul de HCC nu trebuie exclus, ştiut fiind intervalul de timp relativ mare (12 luni) pentru a creşte ca dimensiune.

Dacă nodulul depăşeşte 1 cm leziunea poate fi un HCC şi trebuie investigat pentru diagnostic pozitiv.

nodul mai mare de 1 cm şi mai mic de 2 cm - se recomandă biopsia nodulului cu ac fin, ecoghidată, urmată de analiza citologică şi/sau examen histologic al biopsiei prelevate. Biopsia cu ac fin se recomandă a fi folosită nuanţat în special în leziunile hepatice focale cu diagnostic incert şi în care tehnicile imagistice performante nu au reuşit să pună diagnosticul. Biopsia este contraindicată atât în leziunile care depăşesc 2 cm, cât şi la bolnavii candidaţi pentru transplant hepatic.

noduli mai mari sau egali cu 2 cm - tehnicile imagistice stabilesc diagnosticul. Tehnicile imagistice (CT de ultimă generaţie, rezonanţa magnetică) pun în evidenţă hipervascularizaţia arterială tumorală iar angiografia se practică doar dacă nu se poate efectua CT sau RMN. Dozarea concomitentă a AFP arată valori peste 300 ng/ml.

Dacă în timpul urmăririi ecografice valorile AFP cresc cu 20 ng/ml faţă de valoarea iniţială, chiar în absenţa examenului ecografic pozitiv pacientul trebuie considerat cu risc înalt de HCC şi monitorizat mai frecvent.

TRATAMENT

În prezent atitudinea în terapia HCC este relativ nuanţată.

Tratamentul chirurgical „ideal" în HCC este *transplantul hepatic.* Supravieţuirea la 5 ani este de 82%, însă costul extrem de mare, numărul mare de cereri comparativ cu cel mic al donatorilor şi frecvenţa în creştere a HCC, fac din transplant o metodă greu accesibilă.

Chirurgia de rezecţie este o alternativă fiabilă atunci când sunt îndeplinite criteriile de rezecabilitate.

Chimioterapia *sistemică* în HCC este încă în curs de evaluare, iar cea *regională* (intraarterială hepatică) se poate recomanda în cazurile depăşite chirurgical.

Metodele terapeutice percutane sunt acceptate pentru tumori sub 3 cm. Aceste metode constau în :

- injectarea directă intratumorală de agenţi chimici (alcool absolut, acid acetic) ;
- tehnici de distrucţie tumorală mediate termic (laser, microunde, ablaţie prin radiofrecvenţă).

Tehnica de tratament aleasă depinde în egală măsură de experienţa şi dotarea centrului de referinţă, precum şi de stadiul în care este diagnosticat HCC.

BIBLIOGRAFIE

1. Borzio M., Bruno S. et al, Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study, *Gastroenterol*, 1995, 108, 812-817.
2. Bruix J., Sherman M. et al, Clinical Management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference, *J Hepatol*, 2001, 35, 421-430.
3. Cance W.G. et al, The National Cancer Data Base report on treatment patterns for hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 2000, 88, 912-920.
4. Deuffic S. et al, Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe, *J Viral Hepat*, 1999, 6, 411-413.
5. Di Bisceglie A.M., Hepatitis C and hepatocelullar carcinoma, *Hepatol*, 1997, 26, 345-385.
6. El Serag H.B., Mason A.C., Rising inicidence of hepatocellular carcinoma in the United States, *N Engl J Med*,1999, 340,745-750.
7. Ganne-Carrie N., Chastang C et al., Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and aditional value of large cell displasia in Western patients with cirrhosis, *Hepatol*, 1996, 23, 1112-1117.
8. Hashen B., El Serag H.B., AGA 2002 Postgraduate course, *New Direction in GE and Hepatology*, 1997, 26, 229-235.
9. Le Bail B et al., Approche actuelle de la carcinogenese hepatique : de la cirrhose au carcinoma hepatocellulaire, *Ann Patol*, 1995 (15), 5, 332-347.
10. Le Bail B., Bioulac Sage P., Carcinome hepatocellulaire, *La lettre de l'Hepato- Gastroenterologue*, 1999, 1 (vol II), 10-11.
11. Leovet J.M. et al., Prognosis of hepatocellular carcinoma, *Semin Liver Dis* , 1999, 19, 329-338.
12. Masao Omata, Yoshiyukidan et al., Working Party Report : Clinical features, etiology and survival of hepatocellular carcinoma among different countries, *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 (suppl), 40-49.
13. Nishiguchi S, Kuroki T et al., Randomized trial of effects of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis with cirrhosis, *Lancet*, 1995, 346, 1051-1055.
14. Okuda K., Hepatocellular carcinoma : recent progress, *Hepatol*, 1992, 15, 948-963.
15. Sherman M., Alphafetoprotein - an obituary, *J Hepatol*, 2001, 34, 603-605.
16. *** National Institutes of Health Consensus Development Conferince Statement. Management of Hepatitis C, 2002, June, 4-12.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

SEMNIFICAŢIA FIERULUI CRESCUT ÎN HEPATOPATIILE CRONICE

Camelia Cojocariu, Anca Trifan, Oana Stanciu, C. Sfarti
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica II Medicală Gastroenterologie
Spitalul de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi

IRON IN CHRONIC LIVER DISEASES (Abstract) : The discovery of the haemochromatosis gene (HFE) and its mutations (C282Y and H63D), have added o lot of informations to the understanding of iron metabolism. Since 1974 Blumberg have notted abnormalities of serum iron in chronic hepatitis B. Aproximately 50 % of patients with chronic liver diseases have high level of serum iron and ferritin and hepatic hemosiderosis. Hepatic histology (Perls'reagent) reveals increase of iron deposition especially in mezenchimal area (secundary to hepatocytes necrosis). Iron overload is related with hepatic cellular damage and fibrosis, is associated with low response rate to interferon in chronic hepatitis C and high risc for hepatic carcinoma. **Key words:** HEPATIC HEMOSIDEROSIS, HEPATIC IRON INDEX, HFE MUTATIONS

Aproximativ 50% din pacienţii cu hepatite cronice virale, boală alcoolică a ficatului sau hepatosteatoze nealcoolice prezintă modificări serice ale metabolismului fierului. Cel mai constant se înregistrează creşterea feritinei serice, în timp ce indicele de saturaţie al transferinei (IST) este crescut ocazional. Hipersideremia şi hiperferitinemia sunt secundare necroinflamaţiei hepatocitare şi eliberării în circulaţie a fierului şi feritinei din hepatocitele necrozate. Concentraţia fierului hepatic (CFH) este frecvent normală sau uşor crescută (niciodată la nivelul celei din hemocromatoza ereditară), iar indicele fierului hepatic (IFH) este sub 1,9 (cu excepţia cirozelor hepatice).

Examenul histologic (coloraţie Perls) al produsului de puncţie biopsie hepatică (PBH) stabileşte prezenţa depozitelor de fier şi permite evaluarea semicantitativă a acestora. Utilizând gradarea Sheur modificată de Bassett se poate aprecia stadiul încărcării hepatice cu fier : st. 0 - absenţa depozitelor de fier ; st. I - depozite de fier în < 25% din hepatocite ; st. II - depozite în 25%-50% din hepatocite ; st. III - depozite în 75%-100% din hepatocite ; st. IV - coloraţie intens albastră, cu depozite importante în toate hepatocitele. Stadiile 0 şi I sunt considerate variante ale normalului.

Localizarea depozitelor hepatice de fier poate fi parenchimatoasă, mezenchimală sau mixtă. Depozitarea parenchimatoasă, definită prin existenţa depozitelor de fier la nivelul hepatocitelor, este secundară absorbţiei intestinale crescute a fierului şi este caracteristică hemocromatozei ereditare ; depozitarea se face iniţial în regiunile periportale, predominant la nivelul polului biliar al hepatocitelor. Încărcarea mezenchimală este definită prin existenţa depozitelor ferice la nivelul celulelor sinusoidale (celule Küpffer, celule endoteliale) şi în macrofagele ţesutului conjunctiv portal ; este determinată de acumularea fierului eliberat din hepatocitele necrozate.

HEPATITELE CRONICE VIRALE

În hepatitele cronice cu virus C încărcarea hepatică cu fier, de cele mai multe ori minimă, este prezentă la 9-63% dintre bolnavi.

Sideremia este moderat crescută (rezultat al eliberării în circulaţie a fierului din hepatocitele necrozate) ; feritinemia poate înregistra creşteri marcate, de multe ori însă numai ca expresie a inflamaţiei hepatice cronice. Examenul histopatologic evidenţiază creşterea depozitelor hepatice de fier, cu localizare în special la nivelul celulelor Kupffer, celulelor endoteliale şi macrofagelor portale (fierul rezultă din fagocitoza de către celulele Kupffer şi macrofage a hepatocitelor lezate). Haque şi col. consideră că distribuţia fierului se face în funcţie de mărimea depozitelor de fier : în încărcările minime depozitarea se face la nivel mezenchimal, în timp ce în cazul încărcărilor medii şi mari depozitarea este întotdeauna mixtă. Creşterea CFH, moderată, este întâlnită la mai puţin de 30% dintre bolnavi. Prezenţa IFH > 1,9 (găsită în 7% din cazuri) presupune existenţa unei cauze favorizante supraadăugate : mutaţie HFE homozigotă sau ciroză.

Cauza principală a încărcării hepatice cu fier în hepatita cronică cu virus C este necroza hepatocitară, fapt susţinut de : localizarea mezenchimală a depozitelor de fier precum şi de corelarea valorilor sideremiei, CHF cu gradul injuriei hepatice, estimată prin valoarea aminotransferazelor serice şi scorul histologic necroinflamator. Încărcarea hepatică cu fier este mai frecventă la bărbaţi, ca şi în cazul hemocromatozei ereditare (sexul feminin asigură o oarecare protecţie pentru acumularea fierului în organism) ; factorul hotărâtor al încărcării hepatice cu fier este gradul de activitate al hepatopatiei. Rolul mutaţiei HFE în modificarea fierului hepatic este controversat, dar se pare că mutaţia C282Y conferă în schimb un risc crescut pentru dezvoltarea fibrozei şi cirozei hepatice.

Multe studii din ultimii ani au încercat să stabilească o corelare între valoarea fierului şi răspunsul la tratamentul cu Interferon (niciunul din studii nu a evaluat însă rezultatele asocierii Interferon-Ribavirină). Primele studii au stabilit că încărcarea hepatică crescută cu fier predispune la un răspuns slab la tratament ; (responsivitatea a fost definită ca normalizarea aminotransferazelor la sfârşitul tratamentului). Acest rezultat s-ar datora modificării răspunsului imun antigen-specific de către fier, prin stimularea limfocitelor T citotoxice şi supresor, cu deprimarea funcţiei limfocitelor Thelper. Reducerea fierului hepatic pretratament (flebotomii) cu scăderea secundară a aminotransferazelor serice ar ameliora răspunsul la Interferon. În contradicţie cu aceste rezultate, Boucher şi col. consideră că valoarea fierului hepatic nu influenţează răspunsul la tratament.

Indiferent de eficacitatea tratamentului (normalizarea aminotransferazelor) postratament se obţine o reducere a fierului hepatic total (prin scăderea fierului mezenchimal), odată cu ameliorarea histologică a necroinflamaţiei hepatice ; această constatare este în acord cu studiile care au certificat că Interferonul, în afara acţiunii antivirale, are şi efect antiinflamator şi antifibrotic. Fierul hepatocitar nu se corelează cu activitatea bolii şi nu înregistrează nici o modificare după tratament. Scăderea fierului hepatic total s-ar explica prin reducerea hepatocitolizei, deplasarea depozitelor hepatice spre măduva hematoformatoare sau mai probabil prin modificarea activităţii receptorilor transferinici ; activarea macrofagică determină o creştere (up-regulation) a receptorilor pentru transferină şi este posibil ca Interferonul să reducă (down-regulation) expresia acestor receptori.

În hepatitele cronice virale B depozitele hepatice de fier au aceeaşi localizare şi există o strânsă corelare între mărimea încărcării cu fier a celulelor Kupffer şi prezenţa antigenului HBs în ficat . Rolul mutaţiei HFE nu a fost evaluat.

STEATOHEPATITELE NEALCOOLICE (SHNA)

Descrisă iniţial de Ludwig numai la femei de vârstă medie, obeze, cu diabet zaharat şi hiperlipemie, SHNA este tot mai frecvent întâlnită la bărbaţi şi la persoane normoponderale, fără diabet zaharat. Diagnosticul este confirmat numai de PBH, leziunile fiind similare cu cele întâlnite în boala alcoolică a ficatului : steatoză macroveziculară şi inflamaţie hepatocitară lobulară ; prezenţa corpilor Mallory şi fibroza nu mai sunt considerate obligatorii pentru diagnostic.

Cei mai mulţi pacienţi cu SHNA, 55%-62%, au valori crescute ale feritinei serice, dar < 1000 ng/ml, în timp ce IST-ul înregistrează creşteri doar la 6%-22% din pacienţi. Examenul histologic al produsului de biopsie hepatică arată depozitarea fierului la nivelul celulelor Kupffer şi hepatocitelor la mai puţin de jumătate din pacienţi. CFH poate creşte până la 90 mmol/g, însă IFH este întotdeauna < 1,9.

Cauza acumulării hepatice a fierului nu este elucidată. Unii pacienţi prezintă valori ale feritinei de 900-1000 mmol/l fără depozite crescute ale fierului hepatic, fapt ce sugerează că încărcărea hepatică cu fier este, ca şi în cazul hepatitelor virale, rezultatul necrozei hepatocitelor. Un alt factor incriminat în creşterea fierului hepatic la pacienţii cu SHNA sunt mutaţiile C282Y, homo sau heterozigote, prezente la 67% din pacienţii cu CFH > 40 mmol/g. Prezenţa statusului homozigot C282T la pacienţii cu SHNA este surprinzătoare, ea fiind caracteristică hemocromatozei ereditare. Este posibil ca nu toţi homozigoţii să dezvolte tabloul fenotipic complet al hemocromatozei şi frecvenţa în populaţia generală a homozigoţilor care nu exprimă boala să fie mai mare decât o apreciază studiile actuale. Pe de altă parte, creşterea masei hepatice prin steatoză, ar putea da rezultate fals scăzute ale CFH şi implicit ale IFH, ignorând diagnosticarea unei hemocromatoze. Mutaţia H63D nu are rol în încărcarea cu fier decât în asociere cu mutaţia C282T. Este posibil ca încărcarea cu fier la pacienţii cu SHNA să fie rezultatul tulburărilor polimetabolice ce intervin în patogeneza sindromului.

Ca şi în cazul hemocromatozei prezenţa depozitelor hepatice de fier reprezintă un factor de risc şi predictor al dezvoltării fibrozei.

HEPATOPATIILE ALCOOLICE

Mulţi pacienţi cu hepatopatii cronice alcoolice prezintă încărcare hepatică cu fier cu hipersideremie moderată, însoţite sau nu de creşterea IST şi feritinemiei. Depozitele hepatice cu fier sunt de cele mai multe ori minime şi localizate în special la nivelul macrofagelor şi celulelor Kupffer.

Fierul şi alcoolul îşi sumează efectele toxice la nivelul ficatului ; hepatocitul lezat sub acţiunea directă a alcoolului manifestă o afinitate mai mare pentru fier, iar fierul amplifică stresul oxidativ şi peroxidarea lipidică, accentuând astfel leziunile induse de alcool. Sugerată de dispunerea mezenchimală a depozitelor de fier, cauza principală a hemosiderozei la alcoolici pare a fi necroza hepatocitară. Mai poate interveni creşterea absorbţiei intestinale a fierului (alcoolul stimulează secreţia gastrică acidă, determină deficit de acid folic şi leziuni pancreatice cronice) şi aportul alimentar crescut (unele băuturi alcoolice au conţinut mare de fier).

Mutaţiile HFE nu intervin în încărcarea hepatică cu fier la pacienţii cu boală alcoolică cronică a ficatului ; deşi majoritatea pacienţilor cu boală hepatică alcoolică au hipersideremie şi chiar IFH crescut, prevalenţa mutaţiilor HFE este aceeaşi ca în populaţia generală şi, mai mult, nu s-a putut stabili nici o legătură între acestea şi valoarea fierului hepatic.

CIROZELE HEPATICE

Incidenţa încărcării hepatice cu fier în cursul evoluţiei cirozelor hepatice este apreciată în medie la 50% ; două studii efectuate la bolnavii transplantaţi pentru ciroze hepatice de diverse etiologii estimează însă frecvenţe de până la 76%. Descrisă iniţial numai în cirozele de etiologie alcoolică, este unanim acceptat în prezent că hemosideroza hepatică este o condiţie frecvent asociată tuturor cirozelor hepatice nebiliare, indiferent de etiologie. Încărcarea hepatică cu fier în cirozele biliare primitive sau secundare este o raritate, fără a se cunoaşte exact cauza.

Dintre toate hepatopatiile cu încărcare hepatică cu fier, cirozele hepatice pun cele mai multe probleme de diferenţiere de hemocromatoza ereditară, datorită atât tabloului clinico-biologic (melanodermie, tulburări endocrine, hiperglicemie) cât şi examenului histopatologic hepatic (IFH > 2 poate fi întâlnit la 8,5-46% din pacienţii cu ciroză hepatică). Spre deosebire de hemocromatoză, hemosideroza hepatică asociată cirozelor este mai frecventă la femei, diabetul zaharat este mai uşor şi de obicei insulinoindependent, manifestările hipertensiunii portale sunt mai severe iar probele funcţionale hepatice mult modificate.

Sideremia nu depăşeşte de obicei 200 microg/dl iar feritinemia rar atinge 1000 ng/ml ; aceasta poate fi uneori mult crescută ca reactant de fază acută şi nu ca urmare a perturbării metabolismului fierului. Hipersideremia moderată contrastează cu valorile mult crescute ale IST-ului, care poate depăşi 60%. Uneori creşterea exagerată a IST-ul este falsă, determinată de valorile reduse ale transferinei (a cărei sinteză hepatică este deficitară).

PBH confirmă încărcarea hepatică cu fier cu localizare în special parenchimatoasă ; distribuţia fierului poate fi difuză sau eterogenă, variabilă de la un nodul la altul, motiv pentru care se indică prelevarea mai multor fragmente bioptice. Localizarea predominant hepatocitară (ca şi în cazul hemocromatozei ereditare) sugerează ca mecanism al hemosiderozei creşterea absorbţiei intestinale a fierului. Multe cazuri cu hemosideroză medie a celulelor Kuppfer, hepatocitelor sau cu depozite de feritină în macrofage au CFH normală ; se pare că examenul histologic (coloraţie Perls) este mai sensibil ca indicator al depozitelor moderate de fier, decât determinarea cantitativă a fierului. În cazul hemosiderozei marcate CFH este crescută iar IFH poate atinge valori întâlnite în hemocromatoză (IFH > 2). Valoarea IFH < 1,9 exclude hemocromatoza cu certitudine în toate stadiile hepatopatiilor cronice, indiferent de prezenţa sau nu a cirozei.

În acumularea fierului la cirotici este posibilă intervenţia mai multor factori : creşterea absorbţiei intestinale a fierului, scăderea sintezei hepatice a transferinei, hemoliza, şunturile portosistemice. Nivelul redus al transferinei serice, expresie a insuficienţei funcţiei de sinteză hepatică, are ca rezultat creşterea fierului liber, nelegat de transferină, care pătrunde mai uşor la nivelul hepatocitelor decât fierul transferinic. Hemoliza cronică, constant întâlnită la pacienţii cu ciroză hepatică, asigură o sursă suplimentară de fier care, asociată hipotransferinemiei, va fi depozitat la nivel hepatic. Încărcarea hepatică cu fier observată la pacienţii cu anastomoze portocave chirurgicale sugerează că şi şunturile portosistemice spontane dezvoltate în cursul evoluţiei cirozelor hepatice ar contribui la apariţia hemosiderozei hepatice.

CANCERUL HEPATOCELULAR

Asocierea cancerului hepatocelular (CHC) cu hemocromatoza ereditară este o realitate şi numeroase studii atribuie fierului un rol important în degenerarea malignă. Riscul pacienţilor cu hemocromatoză de a dezvolta un CHC este apreciat ca fiind de peste 200 de ori mai mare decât în populaţia generală. Ciroza pare să nu fie o condiţie obligatorie pentru apariţia CHC, 10%-20% dintre carcinoame fiind întâlnite pe ficat necirotic. Studii recente sugerează că fierul poate interveni în dezvoltarea CHC şi la pacienţii fără hemocromatoză ereditară; astfel, bolnavii cu CHC apărut pe ficat necirotic au depozite mari de fier în ficatul netumoral, cu valori crescute ale CFH şi IFH.

Examenul histopatologic efectuat la pacienţii cu CHC evidenţiază prezenţa unor zone libere de fier (IFF- iron free foci) care reprezintă aglomerări lobulare sau sublobulare de hepatocite cu coloraţie negativă pentru fier, într-un ficat hemosiderozic. IFF sunt leziuni bine definite, care se identifică pe baza următoarelor criterii: depozite de fier hepatocitare minime sau absente, cu persistenţa depozitelor mari în celulele Kupffer, coloraţie pentru reticulină cu limite imprecise dar cu pattern expansiv şi îngroşarea fibrelor, depleţie de glicogen. Dispariţia fierului hepatocitar este una dintre modificările morfologice cele mai precoce ce apare în celulele neoplazice, sugerând că depleţia fierului în macronodulii de regenerare ar fi marker-ul precoce al neoplaziei. Deşi caracterul carcinogen al fierului nu a este documentat (nici la animale, nici la om), el ar putea acţiona ca agent co-carcinogen în dezvoltarea celulelor tumorale.

IFF sunt considerate în prezent leziuni preneoplazice, dar rămâne ca studiile ulterioare să lămurească dacă reprezintă întradevăr o etapă precoce a carcinogenezei sau numai o hiperplazie paraneoplazică.

HEPATOSIDEROZA DISMETABOLICĂ

Reprezintă un sindrom clinico-biologic care asociază încărcarea hepatică cu fier la elemente ale sindromului de insulino rezistenţă (obezitate androidă cu IMC> 25 Kg/m^2, hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie) în absenţa unei cauze cunoscute de încărcare cu fier (status homozigot hemocromatozic, alcoolism).

Este considerată cea mai frecventă cauză de încărcare hepatică cu fier non hemocromatozică. Diagnosticul, de excludere, este evocat de cele mai multe ori de descoperirea fortuită a hipersideremiei şi hiperferitinemiei. Feritina nu depăşeşte de regulă 1000 ng/ml, iar IST-ul este < 45% (niciodată peste 65%). Aminotransferazele sunt în limite normale, cu creşteri moderate ale gama-glutamil transpeptidazei. PBH confirmă creşterea fierului hepatic, cu CFH peste normal, dar < 100mmol/g şi localizarea mixtă hepatocitară şi mezenchimală a depozitelor de fier. Steatoza macroveziculară este prezentă în peste 60% din cazuri asociată uneori cu leziuni de steatohepatită (25%) sau fibroză în punte.

Se apreciază că persoanele cu IMC > 25Kg/m^2 şi vârstă > 45 de ani au un risc apreciabil de a dezvolta fibroză în punte sau chiar ciroză, independent de existenţa hepatocitolizei, motiv pentru care PBH este indicată şi justificată.

Cauza depozitării hepatice a fierului este incomplet elucidată. Un rol important pare a avea sindromul de insulino rezistenţă, sugerat de numeroase date experimentale care dovedesc interacţiuni importante între metabolismul fierului şi cel al insulinei: sub acţiunea insulinei se produce externalizarea receptorilor transferinici; transferina are efect antiinsulinic; fierul are rol de cofactor în transportul insulinodependent al glucozei. Totuşi, nu toate persoanele cu sindrom de insulino rezistenţă dezvoltă încărcare hepatică cu fier - numai

15%-30% dintre aceştia prezintă hiperferitinemie, care se corelează cu insulinemia şi glicemia; probabil unii factori de mediu sau genetici (alţii decât HFE) intervin în tulburarea metabolismului fierului cu depozitarea sa secundară hepatică.

BIBLIOGRAFIE

1. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G., Neuschwander-Tetri B.A., Nonalcoholic Steatohepatitis: An Expanded Clinical Entity, *Gastroenterol*, 1944, 107, 1103-1109.
2. Boucher E., Bourienne A., Adams P., Turlin B., Brissot P., Deugnier Y., Liver iron concentration and distribution in chronic hepatitis C before and after interferon treatment, *Gut*,1997, 41, 115-120.
3. Buligescu L., Ficatul în bolile prin supraâncărcarea cu fier, in: *Tratat de hepatologie*, vol. II, Ed. XXX, Unde, 1999, 561-583.
4. Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L., Lopez J.M. et al., Primary Liver Cancer in Genetic Hemochromatosis: A Clinical, Pathological and Pathogenetic Study of 54 Cases, *Gastroenterol*, 1993, 104, 228-234.
5. DiBisceglie A., Axiotis C., Hoofnagle J., Bacon B., Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis, *Gastroenterol*, 1992, 102, 2008-2013.
6. George D.K., Goldwurm S., MacDonald G.A., Cowley L.L. et al., Increased Hepatic Iron Concentration in Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Increased Fibrosis, *Gastroenterol*, 1998, 114, 311-318.
7. Hezode C., Dhumeaux D., Fer et hépatopathies chronique (en dehors de l'hémochromatose génétique et de l'hépatosidérose dysmetabolique), *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24, B82-B87.
8. Kaserer K., Hackl F., Polli C. et al., The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C, *Gastroenterol*, 1999, 116, 127-134.
9. Mendler M., Turlin B., Moirand R., Jouanolle A., Sapey T., Guayader D. et al., Insulin resistance-associated hepatic iron overload, *Gastroenterol*, 1999, 117, 1155-1163.
10. Olynyk J.K., Reddy K.R., DiBisceglie A. et al., Hepatic Iron Concentration as a Predictor of Response to Interferon Alfa Therapy in Chronic Hepatitis C, *Gastroenterol*, 1995, 108, 1104-1109.
11. Sallie R.W., Reed W.D., Shilkin K.B., Confirmation of the efficacy of hepatic tissue iron index in differentiating genetic haemochromatosis from alcoholic liver disease complicated by alcoholic haemosiderosis, *Gut*, 1991, 32, 207-210.

NOUTĂŢI

DATE NOI DESPRE EVOLUŢIA BIOLOGICĂ, INFLAMAŢIE, INFECŢIE ŞI CAUZELE ATEROSCLEROZEI

Ateroscleroza este considerată o boală inflamatorie cronică, motiv din care markerii inflamaţiei (proteina C reactivă, interleukina-6, factorul de necroză tumorală) sunt consideraţi factori predictivi pentru riscul de a dezvolta boli cardiovasculare. Aceste concepte noi au modificat principiile profilaxiei cardiovasculare, adăugând parametri noi, axaţi pe inflamaţie şi consecinţele acesteia. O perspectivă nouă a fost deschisă de studii care aduc pe primul plan infecţia ca factor prepcipitant sau determinant al aterosclerozei. Printre germenii implicaţi s-au numărat Helicobacter pylorii şi Chlamydia pneumoniae, ceea ce a introdus în profilaxia primară tratamentul antibiotic cu azitromicină. Rezultatele acestor studii sunt contradictorii, astfel încât nu se poate concluziona rolul exact al infecţiei şi/sau al inflamaţiei în geneza aterosclerozei. (Ridker P.M., On Evolutionary Biology, Inflammation, Infection, and the Causes of Atherosclerosis, *Circulation*, 2002, January 1/8).

Ioana Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

RELAŢIA DURERE-ATP ÎNTRE CERTITUDINI ŞI IPOTEZE

Georgeta-Dunărea Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Catedra de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie

ATP-PAIN RELATIONSHIP BETWEEN HYPOTHESIS AND CERTITUDES (Abstract): ATP molecule was discovered in 1929 but its roles in neuronal transmission and pain was postulated much later, after decades. The progress in biochemistry and genetics permitted the identification and cloning of purinergic receptors. Starting from here a lot of data related to the structure and function of these receptors was accumulated. The characteristics of different types and subtypes of purinergic receptors and their implication in nociception are discussed. It is hoped that the identification of selective antagonists of these receptors may result in the development of new effective analgesics. **Key words**: ATP, PURINERGIC RECEPTORS, SURAMINE

Molecula de ATP a fost descoperită la sfârşitul deceniului al III-lea dar s-au scurs trei decenii până când s-a emis ipoteza că ar putea fi mesager neuronal şi alte două decenii până când s-a observat implicarea derivaţilor adenozinici în durere (tab. I) (1). Identificarea receptorilor purinergici şi mai recent clonarea lor a permis obţinerea a numeroase informaţii legate de structură şi rolul lor în diferite procese fiziologice inclusiv în nocicepţie (4).

Se admite astăzi existenţa a numeroşi receptori şi subreceptori purinergici prezenţi în sistemul nervos central şi periferic în aparatul cardio-vascular, aparatul digestiv, aparatul respirator, aparatul genito-urinar, muşchii netezi, piele, osteoclaste, timus, globule albe, plachete sanguine, splină, placentă (tab. II) (6,3).

Dintre aceştia rol în procesul de iniţiere a durerii în periferie se atribuie receptorilor P_1A_2, P_2X_3 şi receptorului heteromultimeric $P_2X_{2/3}$. ATP-ul ce acţionează asupra acestor receptori poate proveni din terminaţiile nervoase simpatice, din celulele tumorale. Se consideră că la nivelul cornului dorsal medular ATP-ul îşi exercită acţiunile în cadrul procesului de transmitere a nocicepţiei atât la nivel presinaptic cât şi postsinaptic.

Presinaptic ATP-ul ar acţiona prin intermediul receptorilor P_2X_3, favorizând eliberarea glutamatului iar postsinaptic prin subreceptorii P_2X_2, P_2X_4 şi P_2X_6.

Există date experimentale care arată că în anumite situaţii cum ar fi declanşarea unui proces inflamator, ATP-ul endogen poate atinge concentraţii capabile să stimuleze fibrele A delta şi C şi să iniţieze procesul dureros. Utilizându-se modelul testului cu formalină pe laba de şobolan s-a demonstrat că reacţia de răspuns are două faze - una iniţială ce reflectă o activare directă a terminaţiilor nervoase senzoriale şi una tardivă rezultat al procesului inflamator. Această fază tardivă a fost contracarată prin administrare intratecală de suramină, antagonist nespecific al receptorilor P_2 ceea ce

TABELUL I
Repere cronologice

1929 - Descoperirea ATP-ului. Descoperirea implicării sale la nivel cardio-vascular;
1959 - Ipoteza că ATP-ul ar putea fi mesager neuronal (Pamela Halton);
1970 - Ipoteza că ATP-ul ar putea fi neurotransmiţător la nivelul ap. digestiv;
1976 - Ipoteza că ATP-ul ar putea fi cotransmiţător alături de mediatorii clasici, neuropeptide şi oxidul nitric în nervii periferici şi în S.N.C.;
1978 - Se disting receptorii P_1 (pentru adenozină) de receptorii P_2 (pentru ATP/ADP);
1977 - Prima semnalare asupra acţiunii algogene a derivaţilor adenozinici;
1985 - Se lărgeşte identificarea receptorilor purinergici cu subtipurile P2X, P2Y, P2T, P2Z şi receptorii pirimidinici tip P2U;
1990 - Clonarea receptorilor P2Y şi P2X. Burnstock propune o nouă nomenclatură pentru receptorii purinergici P_2 şi anume:
P2X - receptori ionotropi - cuplaţi cu canale ionice
P2Y - receptor metabotrop legaţi de proteina G;
1995 - Clonarea receptorului P2X3 prezent în neuronii senzoriali din ganglionii spinali, neuroni implicaţi în procesul algezic; *se sugerează că ATP-ul ar putea juca un rol important în nocicepţie.*

TABELUL II
Tipuri şi subtipuri de receptori purinergici

Agonist nespecific	Receptor	Subtip	Transmiterea mesajului
Adenozină	P_1	A_1 A_{2A} A_{2B} A_3	metabotropi cuplaţi cu diferite tipuri de proteine G
ATP/ADP	P_2X	P_2X_1 P_2X_2 P_2X_3 P_2X_4 P_2X_5 P_2X_6 P_2X_7	receptori ionotropi
	P_2Y	P_2Y_1 P_2Y_2 P_2Y_4 P_2Y_6 P_2Y_{11} P_2Y_{12}	receptori metabotropi cuplaţi cu diferite tipuri de proteine G

aduce argumentul necesar privitor la implicarea ATP-ului în transmiterea durerii împreună cu alte molecule eliberate în inflamaţie (5).

Într-un excelent review publicat recent (2001), Burnstock sugerează că ATP-ul este eliberat ca un cotransmiţător de către :

- nervii simpatici, în cauzalgie (CRPS tip II) şi distrofia simpatică reflexă ;
- celulele endoteliale ale vaselor mici în durerea de origine vasculară (migrenă şi angor) ;
- celulele tumorale în diverse tipuri de cancer ;
- celulele epiteliale ale viscerelor ca rezultat al distensiei (ureter, canal biliar, intestin, vagin, vezică biliară, vezică urinară) (2).

Se speră că aprofundarea acestor ipoteze şi evidenţierea unor antagonişti specifici şi selectivi ar putea duce la fundamentarea unor strategii analgezice adecvate fiecărui tip de durere.

BIBLIOGRAFIE

1. Bleechen T., Keele C.A., Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on human blister base preparations, *Pain*, 1977, 3, 376-377.
2. Burnstock G., A unifying purinergic hypothesis for the initiation of pain, *Lancet*, 1996, 347, 1604-1605.
3. Burnstock G., Purine-mediated signalling in pain and visceral perception, *TIPS*, 2001, 22, 4, 182-188.
4. Mungiu O.C., *Algeziologie generală*, Ed. Polirom, Iaşi, 1999.
5. Sawynok J., Reid A., Peripheral ATP enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic P_2X receptor, *Eur J Pharmacol*, 1997, 330, 115-121.
6. Tuluc Fl., *Contribuţii la studiul farmacologic al unor receptori pentru nucleotide purinice şi pirimidinice*, Teză de doctorat, U.M.F. Iaşi, 1999.

NOUTĂŢI

RELAŢIA ACID FOLIC - HOMOCISTEINĂ (STUDIUL PACIFIC)

Numeroase studii au evidenţiat posibila asociere dintre nivelele sanguine de homocisteină şi riscul de boală vasculară ocluzivă. Concentraţia homocisteinei plasmatice este invers corelată cu nivelul de folat şi cu cel al vitaminei B_{12} şi B_6. Studiile lui Wilcken şi col. (1983), Boers şi col. (1985) şi Brattstrom şi col. (1990) au arătat utilitatea tratamentului cu acid folic la pacienţii cu boală vasculară. O metaanaliză recentă din 1998 a arătat o reducere a nivelelor de homocisteină cu 25% la o suplimentare zilnică cu acid folic cu 0,5 - 5 mg/zi. Ward şi col (2001) a arătat că o suplimentare zilnică cu 0,8 mg de acid folic zilnic determină o reducere maximă a niveleleor homocisteinei. Introducerea din 1996 în S.U.A. a suplimentării cu acid folic a produselor de panificaţie la recomandările Food and Drug Administration a dus la reducerea medie a concentraţiei de homocisteină de la 10,1 la 9,4 mmol/l iar concentraţiile crescute (peste 13 mmol/l) au fost reduse de la 18,7 la 9,8%. În studiul recent PACIFIC (Prevention with a Combined Inhibitor and Folic acid In Coronary heart disease), studiu randomizat, care a comparat efectele pe nivelele homocisteinei ale dozelor mari de acid folic comparativ cu cele mici, a arătat un beneficiu al dozelor mari (2 mg de acid folic comparativ cu 0,2 mg). Sunt necesare însă studii pe termen lung asupra morbidităţii şi mortalităţii legate de suplimentarea cu acid folic (PACIFIC Study Group, *Eur Heart J*, 2002, 23, 1509-1515).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

STRATEGII ACTUALE DE IGIENĂ ÎN PREVENIREA ŞI COMBATEREA INFECŢIILOR NOSOCOMIALE

Viorica Gavăt, F.D. Petrariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

ACTUAL HYGIENE STRATEGIES IN PREVENTING AND FIGHTING AGAINST NOSOCOMIAL INFECTIONS (Abstract) : The paper presents a review of recent strategies in preventing and fighting against nosocomial infections.The most common cause of this process is *Staphylococcus aureus*. Risk factors for nosocomial infection are lack of hygiene, an aggressive medical and therapeutic procedures, aged immunocompromised patients. Hand hygiene can prevent nosocomial infections but HCW's compliance to guidelines is low. New disinfection methods include antimicrobial drug that can be applied on animate/inanimate objects and high level disinfectant with reduced exposure time. New sterilisation methods include chemical sterilisation of endoscopes, hydrogen-peroxide plasma sterilizer and rapid biological readout indicators. **Key words :** NOSOCOMIAL INFECTION, SURVEILLANCE, COMPLIANCE, STERILISATION

Infecţia nosocomială sau intraspitalicească apare pe durata internării, mai rar după externare, din cauza condiţiilor create de spitalizare şi de actul medical sau chirurgical incorect aplicat. Dintre pacienţii internaţi 5-10 % dezvoltă o infecţie nosocomială, iar 3% mor din această cauză.

Agenţii patogeni implicaţi actual în producerea infecţiilor nosocomiale sunt: Stafilococul auriu rezistent la methicilină *(MRSA)*, Enterococul rezistent la vancomycină *(VRE)*, *Clostridium sporogenes, Clostridium difficile, Bacillus subtilis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium terrae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii, Acinetobacter spp*, Streptococul β-hemolitic, *Candida albicans, Candida lusitaniae.*

Stafilococul auriu rezistent la methicilină este cauza cea mai frecventă a infecţiilor nosocomiale - conform ICD - 9CM (a 9-a Clasificare Internaţională a Bolilor) - care se manifestă ca : pneumonii, bacteriemii, endocardite acute/subacute, infecţii ale plăgilor chirurgicale, osteomielite acute/cronice, artritele septice (4).

Factorii de risc majori implicaţi în generarea acestor infecţii includ :

- ignorarea de către personalul medico-sanitar a măsurilor de igienă în vederea prevenirii şi combaterii I.N., începând cu banala spălare pe mâini ;
- intervenţii medicale şi terapeutice agresive ;
- folosirea excesivă şi de durată a antibioterapiei ;
- practicarea implanturilor de corpuri străine şi a transplantelor de organe ;
- transfuziile şi plasarea de catetere venoase ;
- ventilaţia centrală, folosită în mod necorespunzător ;

- creşterea numărului de pacienţi imunocompromişi datorită vârstei ;

Consecinţele majore ale acestor îmbolnăviri pot fi :

- de ordin economic : creşte costul spitalizării, absenteismul la locul de muncă ;
- de ordin medical : scade calitatea actului medical (1) şi creşte mortalitatea din cauze iatrogene, ocupând de exemplu în SUA locul 3, corespunzător unei treimi din decesele anuale (Barbara Starfield şi col.) (7).

MONITORIZAREA INFECŢIILOR NOSOCOMIALE

Supravegherea epidemiologică la nivel naţional

Acţiunea de supraveghere a I.N. se află la baza programelor de prevenţie a acestora. Studiul asupra eficacităţii controlului infecţiilor nosocomiale (S.E.N.I.C.) iniţiat de C.D.C (**Center of Disease Control**) s-a soldat cu o reducere a I.N de 32 % în decursul a 5 ani de zile (9). Metoda prospectivă de supraveghere - implică toţi pacienţii internaţi – este costisitoare, de aceea se aplică mai frecvent metoda supravegherii periodice. Supravegherea orientată pe un tip definit de infecţie sau pe o populaţie specifică, este uşor de realizat si este modelul cel mai frecvent aplicat (2).

Supravegherea condiţiilor de igienă : se apreciază condiţiile de igienă, respectarea circuitelor funcţionale în toate compartimentele spitalului, apoi se recoltează probe de aer, apă şi cele de sanitaţie.

Supravegherea microbiologică constă în analiza apei, aeromicroflora şi probe de pe diverse suprafeţe, exudatele naso-faringiene, soluţiile sterile, instrumentarul medical (8).

Prevenţia infecţiilor nosocomiale

Curăţenia în general şi igiena mâinilor în mod special

Transmiterea "încrucişată" a agenţilor patogeni prin intermediul mâinilor personalului de îngrijire reprezintă o cauză principală a infecţiilor nosocomiale. De aceea, igiena mâinilor este cea mai simplă şi mai eficientă metodă de prevenire a acestora.

La nivelul tegumentelor şi în particular pe mâini există o floră normală (permanentă), care este agresivă în cazul soluţiilor de continuitate şi una de contaminare (tranzitorie) generatoare de I.N., care poate fi eliminată cu uşurinţă prin spălarea mâinilor.

Complianţa personalului medico-sanitar şi aspectele care pot anticipa o atitudine refractară privind igiena mâinilor,aplicarea antisepticelor se referă la :

- categoria profesională ;
- sexul masculin ;
- profilul clinicii sau al secţiei ;
- momentul zilei sau al săptămânii ;
- intensitatea procesului de îngrijire a bolnavilor ;
- iritarea tegumentelor
- sincope în aprovizionarea cu materialele necesare ;
- volumul mare de muncă şi / sau personal insuficient ;
- lipsa modelului demn de urmat în conducere ;
- lipsa unui climat stimulativ

Folosirea substanţelor hidro-alcoolice timp de 10-15 secunde, tinde să pună pe planul doi spălatul tradiţional şi se aplică atunci când mâinile nu au venit in contact cu diverse produse biologice.

Strategiile cele mai eficiente pentru promovarea igienei mâinilor în spitale ţin de : educaţie (E), motivaţie (M), instituţie (S) şi de personal (P). (după Didier Pittet) (3) (tab. I).

Dezinfecţia

Dezinfecţia clasică a tegumentelor se face cu : compuşi fenolici (orto-fenil-fenol), compuşi cuaternari de amoniu (clorură de benzalkoniu, clorură de didecil-dimetil-amoniu), respectiv alcooli (izopropilic, etilic, propanol). Noile metode de dezinfecţie folosesc substanţe ce pot fi aplicate atât pe suprafeţe inerte cât şi pe tegumente (efect antiseptic). Este vorba de *Surfacine*®, ortoftalaldehida şi apa superoxidată.

TABELUL I

Strategiile cele mai eficiente pentru promovarea igienei mâinilor

PARAMETRII VIZAŢI	**CUM POATE FI MODIFICAT ?**
Nivelul de conştientizare	E (M,S)
Rutina observaţiei	S (E, M)
Accesibilitatea şi uşurinţa igienizării mâinilor	S
Accesibilitatea soluţiilor alcoolice	S
Educaţia pacientului	S (M)
Modalităţile de avertizare din spital	S
Sancţiunile / recompensele administrative	S
Schimbarea agentului dezinfectant	S (E)
Promovarea igienei mâinilor	S (E)
Obţinerea aderării individuale şi colective	E, M, S
Asigurarea unui climat de siguranţă	S (M)
Evitarea aglomerărilor, a muncii excesive şi a lipsei de personal	S
Combinaţii ale tuturor strategiilor	E, M, S

Surfacine® (conţine iodură de argint) reduce substanţial contaminarea (mai ales pentru *MRSA, VRE, Clostridium difficile*), are un spectru larg de aplicare, inclusiv pentru filtre microporoase, unguente, îşi menţine capacitatea biocidă de la -20°C la 130°C şi are o activitate reziduală crescută (5).

Ortoftalaldehida (OPA) are acţiune micobactericidă mai mare decât glutaraldehida (GAL), nu irită ochii şi căile respiratorii, are un coeficient de evaporare ridicat şi o stabilitate mare (pH 3-9).

Apa superoxidată - produsă prin electroliză salină - acţionează asupra membranelor speciilor vizate (bacterii, micobacterii, spori), intră rapid în acţiune (în mai puţin de 2 minute), nu afectează ţesuturile vii şi nu este corozivă.

Sterilizarea

Noile metode de sterilizare includ : sterilizarea chimică pentru endoscoape (Endoclens), sterilizarea cu oxid de etilenă, cu apa oxigenată şi plasmă (Sterrad 50) care are un ciclu scurt şi o eficacitate crescută.

Sistemul automat *Endoclens* de sterilizare chimică a endoscoapelor flexibile foloseşte acid performic. Acesta acţionează rapid asupra bacteriilor formatoare de spori (*Bacillus subtilis, Clostridium sporogenes*) (6).

Oxidul de etilenă (EtO), cunoscut de 50 de ani, este folosit acum în asociere cu gazele inerte – CO_2 sau cu hidrofluorocarburi. Eficacitatea sterilizării poate fi apreciată cu sistemul *Attest* după 4 ore de incubare la 37°C.

Sterilizarea la temperaturi scăzute (*Sterrad* 50,100), foloseşte difuzia plasmatică a peroxidului de hidrogen, este extrem de rapidă (45 minute) şi nu lasă reziduu toxic.

Abordarea raţională a dezinfecţiei şi a sterilizării

După Spaulding, dispozitivele medicale se împart din punct de vedere al impactului asupra stării de sănătate în: critice, semicritice şi non-critice. Obiectele medicale critice pătrund în ţesuturile sterile sau în sistemul vascular - implanturi, stenturi - de aceea necesită să fie sterile. Dispozitivele semicritice ating mucoasele sau pielea care pot prezenta soluţii de continuitate - endoscoape, laringoscoape, echipament de resuscitare respiratorie, diafragme, termometre - de aceea necesită un nivel ridicat de dezinfecţie. Obiectele non-critice - stetoscoape, manşete de tensiometru, paturi, bazinete, paviment - necesită un nivel mediu de dezinfecţie între utilizări.

CONCLUZII

Aproximativ 1/3 din infecţiile nosocomiale pot fi prevenite prin respectarea simultană a mai multor strategii:

- Conştientizarea faptului că supravegherea I.N. este esenţa evaluării calităţii asistenţei medicale;
- Recunoaşterea asociaţiei multor infecţii nosocomiale cu perfecţionarea dispozitivelor medicale folosite în manevre invazive de diagnostic sau tratament;
- Continuarea îmbunătăţirii supravegherii naţionale permanente a I.N., astfel încât să se întocmească date de sinteză relevante;
- Minimalizarea apariţiei fenomenului de rezistenţă la antibiotice prin controlul colonizării, al florei microbiene competitive şi al imunizărilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Gaynes R.P., Surveillance of nosocomial infections: A fundamental ingredient for quality, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1997, 8, 475-478.
2. Glynn A., Ward V., Wilson J. et al., Hospital-acquired infection: Surveillance policies and practice, Laboratory of Hospital Infection, PHLS, Central Public Health Laboratory, London, 1997.
3. Pittet D. et al., Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene, Lancet, 2000; 356, 1307-1312.
4. Rubin R.J. et al., The economic impact of MRSA infection in New York City Hospitals, The Lewin Group, Fairfax, Virginia USA, 1999.
5. Rutala W.A., Gergen M.F.,Weber D.J.,.Evaluation of a new surface germicide with antimicrobial persistence, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000, 21, 103.
6. Rutala W.A., WeberD.J.,.Disinfection of endoscopes: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, 20, 70-75.
7. Starfield B., Primary Care: Balancing Health Needs, Services, and Technology. New York, NY: Oxford University Press; 1998.
8. American Public Health Association, *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*, 16th edition, Washington, 1985.
9. Center for Disease Control, Outline for Surveillace and Control of Nosocomial Infections, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

NEW DI-(β-CHLOROETHYL)-α-AMIDES OF N-(m-NITRO-BENZOYL)-L-ASPARGIC ACID AND N-(m-NITRO-BENZOYL)-L-ASPARAGINE WITH CYTOSTATIC ACTION

V. Şunel[1], Cristina Basu[2], G. Drochioiu[1], Mădălina Filimon[3]
"Al.I. Cuza" University Iaşi
Faculty of Chemistry
1 Organic Chemistry Department
S.C.Antibiotice S.A. Iaşi
2 Research &Development Department
3"Help-Flux" Pharmacy Iaşi

NEW DI-(β-CHLOROETHYL)-α-AMIDES OF N-(m-NITRO-BENZOYL)-L-ASPARGIC ACID AND N-(m-NITRO-BENZOYL)-L-ASPARAGINE WITH CYTOSTATIC ACTION (Abstract): In order to diminish the toxicity and increase the cytostatic action of N-mustards, two new products were synthesized by ring opening reaction of some Δ^2-oxazolin-5-ones under the action of di-(β-chloroethyl)-amine. The structures of the new synthesized compounds have been elucidated by elemental analysis, IR and NMR spectrum data. The present is an experimental study on the antitumoural activity of two new synthesized compounds with N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid or N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagine support. Both products proved to have an appraisable activity on Guérin tumors induced in rats, influencing the tumoural growth process and prolonging survival of the animals. **Key words**: ASPARAGIC ACID, ASPARAGINE, Δ^2-OXAZOLINONE-5, N-MUSTARDS, CYTOSTATIC ACTION

The sensibility of tumors towards the chimiotherapic substances varied in very large limits, depending on the biochemical particularities, especial on the metabolism of nucleic acids and on the activity of cell-enzymatic equipment, because the used substances must to interfere in the intimate metabolism of blastogene cells (3). Among the chimiotherapeutic drugs used in treatment of the malign tumors, an important place is occupied by N-mustards (4,6,7), which exercise their activity by their alkylant effect to obstruct of some components participant in anarchical growing of cancerous cells and thus, their cytostatic action is manifested. The major disadvantage in some kind of cancer treatment with N-mustards is the increased toxicity of them.

Grafting di-(β-chloroetil)-amine groups on some compounds proper organism, facilitates the transport of the cytostatic group at cell level, decreases toxicity and increases the cytostatic action of these N-mustards, by their antagonist or antimetabolical effect (2).

The fact is already known that the asparagic acid and its derivatives acylated which takes part in the metabolism of the animal organism is able to diminish the toxicity of certain drugs, assuring, at the same time, their chimiotherapeutical activity (8,9,10, 11,12,14).

Starting to these considerations, we have proposed to synthetize new N-mustards with active group grafted on N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid and N-(m-nitrobenzoyl)-asparagine, for we'll observe their anticancerous action by antagonist and alkylant effect.

RESULTS AND DISCUSSION

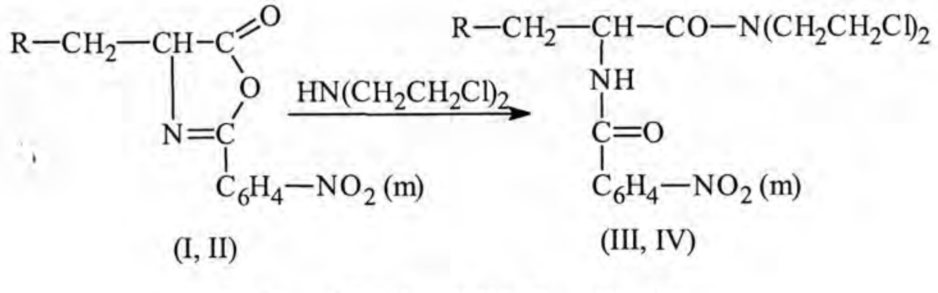
The high reactivity of Δ^2-oxazo-linone-5 suggested some investigators (8,9,10,11, 12,14) to study their reactions with ammonia, primary and secondary amines as well as other derivatives of such kind. This property of Δ^2-oxazolinone-5 is determined by both the cyclic anhydride system and the electrons with drawing effect of the >C=N- group. For this reason the carbonyl group in position 5 behaves rather as a ketone than as a lactamic carbonyl, showing a strong affinity towards the nucleophylic reagents. Since the basicity of di-(β-chloroethyl)-amine is high enough, they were supposed to open the oxazolinone ring due to the nucleophylic attack at the >C=O group, leading thus to N-mustards derivatives with N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid or N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagine support.

Taking this results into account, in present paper we proposed to obtain di-(β-chloroethyl)-α-amide derived from N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid and N-(m-nitro-benzoyl)-asparagine, in order to study the correlation between the chemical structure and anticancerous action.

Thus, by reaction 2-(m-nitro-phenyl)-4-(β-carboxymethyl)-Δ^2-oxazolinone-5 (I) and 2-(m-nitro-phenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolinone-5 (II), respectively in anhydrous dioxane with di-(β-chloroethyl)-amine the compounds (III,IV) were obtained in various yields comprised between 65 and 75% (fig. 1).

The reaction mechanism is assumed to be similar to that of decyclization of some Δ^2-oxazolinones by basic compounds (9,10, 13,14).

The structure of these compounds was elucidated by means of elemental analysis and IR (1) and NMR spectral measurements (5). In IR spectra of the compounds III and IV the amide (I) and amide (II) bands can be noticed at 1635 and 1665cm^{-1}, 1520cm^{-1} and 1535cm^{-1}, respectively. Nitro group determines the occurrence in the absorption spectra of two strong bands, at 1340 cm^{-1}, 1350 cm^{-1} and at 1550 cm^{-1}, 1595 cm^{-1}, respectively, attributed to the symmetric and asymmetric vibration, respectively of the NO_2 group. The compound III presents an additional band occurs at 1710 cm^{-1}, attributed to the absorption of carboxyl group. The both compounds present the absorption bands at 720-725 cm^{-1} attributed to C-Cl bond from the di-(b-chloroethyl)-amine group. Other bands corresponding to the m-di-substituted benzene ring were also identified at 850-860 cm $^{-1}$.



I, III R = -COOH; II,IV R = -CO-NH $_2$

Fig. 1.

The obtain alkylants are solid, crystalline substances, with well-defined melting points. Following the practical side, we studied the anticancerous action of new synthesized compounds. Thus, for study of N-mustard III, the pieces of Guerin's tumor were implanted under the skin, at 15 male rats, 100-150 g weight. The application of this substance started when the volume of the tumor reached at 18-25 cm^3 (the product of the biggest diameters of the tumor) (fig. 2). The insoluble in water preparation was extemporaneous suspended by grinding in physiological serum and was daily administrated with esophagus sound at 10 animals, remaining 5 as witness lot, in 20 mg/animal (approximate 150 mg/kg body) daily dose. The animals were treated for 10-15 days. The combined toxico-oncological experiments have been made, establishing both the toxicity and the antitumoural effect.

From the study made by us, has been found that at untreated rats (witnesses) the tumor was developed very much, attaining to 180-200 cm^3 and even more in supervision period (10-15 days) with obvious dissemination in ganglionar aggregates, as well multiple visceral dissemination (hepatic, pulmonary) (fig. 3).

On the other side, the growth of the tumor of the treated animal lot is more slowly. After few days of treatment it was produced the ulceration only in 65-70 % of cases and the dissemination was in reduced percent (30-35 %) and in a slower rate (fig. 4).

For the compound IV, the method of work was similarly, except that the treatment started when the dimensions of the tumors were more little (5-6 cm^3) (fig. 5).

At the treated animal lot, the growth of the tumors was much more slowly, the ulceration more reduced, the survival of the animals was prolonged (20-25 days) (fig. 6). The death of the animals was happened especially by the alteration of the general condition, their cachexia.

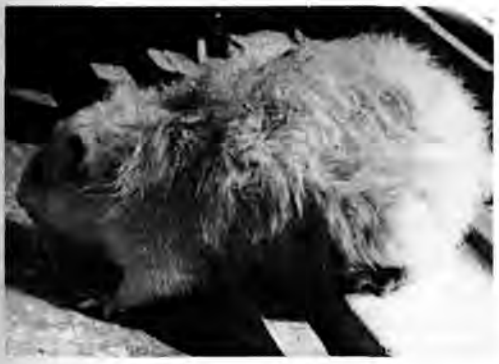


Fig. 2. Unopened tumor, stage I-II, before the treatment with compound III

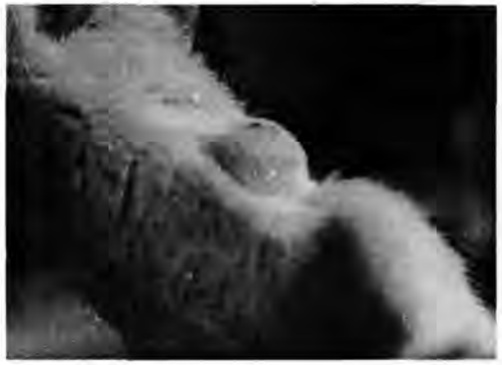


Fig. 3. Unopened tumor, stage IV (witness lot)

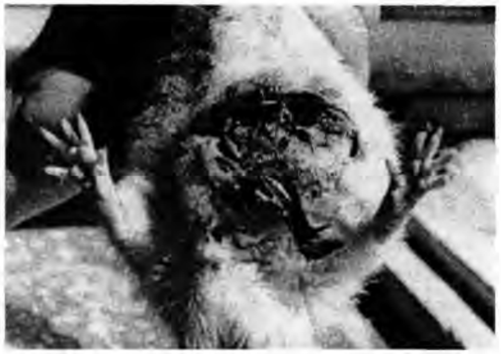


Fig. 4. Opened tumor, without necrosis, after the treatment with compound III

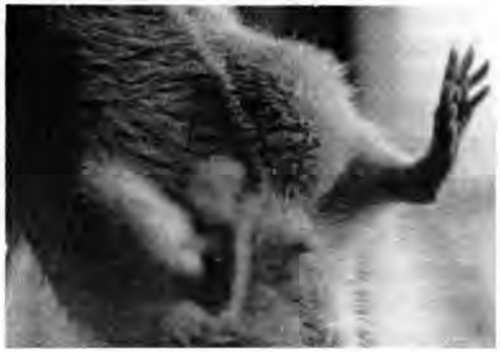


Fig. 5. Unopened tumor, stage I-II, before the treatment with compound IV

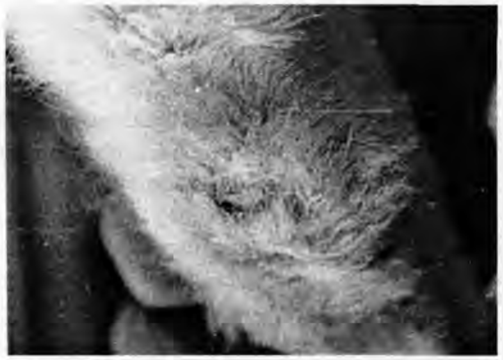


Fig. 6. Small-unopened tumor after the treatment with compound IV

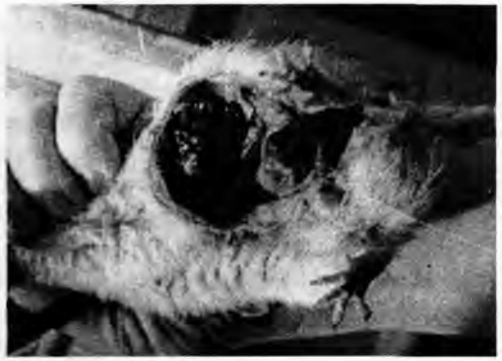


Fig. 7. Opened tumor, stage IV, with necrosis appearance (witness lot)

At witness lot, the tumors grew up more and necrosed it, alterating the general condition of the animal, these dying more fast (fig. 7).

From the effected tests, the obtained results leaded to us to appreciate that the compound IV is more selective and more efficacious.

Experimental

2-(m-Nitrophenyl)-4-(β-carbo-xymethyl)-Δ^2-oxazolinone-5 (I)

It was prepared from N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagic acid and acetic anhydride in excess (2).

2-(m-Nitrophenyl)-4-(β-amido-methyl)-D^2-oxazolinone-5 (II)

It was synthesized from N-(m-nitrobenzoyl)-L-asparagine and acetic anhydride in excess (9).

α-(Di-(β-chloroethyl)-amide) of N-(m-nitrobenzoyl)-D,L-asparagic acid (III)

The reaction mixture consisting of 2.64 g of the compound (I), 10 ml anhydrous dioxan and 1.93 g of di-(β-chloroethyl)-amine was heated in a reaction flask provided with reflux refrigerator for an hour at 50-60°C, when an homogeneous solution was formed. After cooling and maintaining at the room temperature for 48 hours, a viscous gray product was appeared. Repeated adding of ethylic ether, mixed up and decantation of liquid from viscous reaction mixture obtained a solid product. This was recrystallizated from the absolute methylic alcohol and a white solid product was obtained, m.p. 132-133°C.

The product is very soluble in dimethylformamide, sparingly soluble in water, insoluble in benzene, chloroform, ethylic alcohol.

The elemental analysis (Found: C, 49.05; H,4.39; N,11.74. $C_{15}H_{17}N_3O_6$ requires C, 48.13; H, 4.54; N,11.23%); IR (KBr): 3200 (NH), 1635(C=O), 1530 (amide -II band), 1340, 1550 (NO_2), 1300 (tertiary C-N), 720 (C-Cl) and 830 cm^{-1} (substituted aromatic ring); ^{1}H-RMN (acetone d^6, 200MHz): d 2.8(t,4H,CH_2), 3.1 (m,2H,CH_2), 4.75(t,4H,CH_2), 5.1 (t,1H,CH), 7.7(t,1H,Ar), 7,8(d,1H,Ar), 7,9(d,1H,Ar), 8,05 (s,1H,Ar) ppm.

α-(Di-(β-chloroethyl)-diamide) of N-(m-nitrobenzoyl)-D,L-aspa-ragic acid (IV)

A solution of the di-(β-chloroethyl)-amine (2 g) in ethylic ether (23 ml) was placed in a flask provided with a refrigerator and the 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolinone-5 (II) (3 g) added in dropwise. In the first step, the reaction mixture was colored in pink to deep violet. After maintaining the flask for 24 hours at the room temperature, it was heating for 15 minutes on a water bath, at 30-40°C. Than it was maintaining for 48 hours at 20°C, when the reaction mixture was obtained a viscous, yellowish consistence. By repeated adding of ethylic ether, mixed up and the decantation of the liquid from viscous reaction mixture, a solid yellowish product was formed, m.p. 225-227°C.

The product is insoluble in benzene, petroleum ether and ethylic ether. (Found: C, 44.93; H, 4.11; N, 13.95. $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_5$ requires C, 44.25; H, 4.48; N,13.83 %); IR (KBr): 2990, 3180 (NH), 1665(C=O), 1520 (amide-II band), 1350, 1595 (NO_2), 1290 (tertiary C-N), 725 (C-Cl) and 860 cm^{-1} (substituted aromatic ring); ^{1}H-RMN (acetone d^6, 300MHz): d 2.7(t,4H,CH_2), 3(m,1H,CH_2), 4.2(t,4H,CH_2), 4.8(m,1H,CH), 7.75(t,1H,Ar), 7.85(d,1H,Ar), 7.95(d,1H,Ar), 8,1(s,1H,Ar) ppm.

CONCLUSIONS

It was synthesized α-(di-(β-chloroethyl)-amide) of N-(m-nitro-benzoyl)-D,L-asparagic acid (III) by opening the ring of 2-(m-nitro-phenyl)-4-(β-carboxymethyl)- Δ^2-oxazolinone-5 (I) by di-(β-chloro-ethyl)-amine.

It was obtained α-(di-(β-chloro-ethyl)-diamide) of N-(m-nitroben-zoyl)-D,L-asparagic acid (IV) by opening the ring of 2-(m-nitrophenyl)-4-(β-amidomethyl)-Δ^2-oxazolinone-5 (II) by di-(β-chloroethyl)-amine.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by means of the elemental analysis and IR and NMR spectral measurements.

From the experimental study made by us, we concluded that the both studied N-mustards proved to have an appraisable anticancerous activity on Guerin tumors induced in rats.

From the preliminary study, we could determinate the lethal dose (40 mg/kg body) and the maxim tolerated amount (30-35 mg/kg body). If these products will be soluble, their efficacy will be greater.

It's assumed that their absorption in organism is limited because are partly inactivated in the gastro-intestinal tract.

Take account by the positive results obtain with both compounds in experimental treatment of Guerin tumors at rats, it impose to continuation of the research for the synthesize new compounds from this class, the compounds which present an grown anticancerous action, as well a good selectivity towards the neoplazic cells.

REFERENCES

1. Avram M., Mateescu C.D., *Spectroscopia în infraroşu. Aplicaţii în chimia organică*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966.
2. Băsu C., Şunel V., Şoldea C., Sîrbu D., Synthesis of the new derivatives of m-nitrobenzoyl-D,L-asparagic acid as potential fungicides, *An Şt Univ Al.I.Cuza Iaşi*, s. Ic, 1998, 6, 35-44.
3. Boyd J.W., Phillips A.W., *J Nat Cancer Inst Bethhesda*, 1971, 6, 1271-1274.
4. Friedlos F., Denny W.A., Palmer B.D., Springer C.J., Mustard prodrugs for activation by *Escherichia coli* Nitroreductase in Gene-directed Enzyme prodrug therapy, *J Med Chem*, 1997, 40, 1270-1276.
5. Grosu I., Mager S., Ple G., Dărăbanţu M., *Aplicaţii ale RMN în analiza structurală organică*, Ed. University Press, Cluj, 1996.
6. Joffe N., Troggis D., Das L., *Cancer Res*, 1971, 31, 942-948.
7. Roux Ch., Modro A.M., Modro T.A., Nucleophilic reactivity of N-phospho-rylated ethyleneimine, *J Chem Res Synop*, 1997, 3, 100-110.
8. Şoldea C., Şunel V., Syntheses of anticancerous substances, *Comp Rend Acad Bulg Sci,* 1995, 48, 67-71.
9. Şunel V., Băsu C., Ciugureanu C., Syntheses of new antimetabolites with α-aminoacids support, *An Şt Univ Al.I.Cuza Iaşi*, s. Ic, 1999, 7, 335-340.
10. Şunel V., Băsu C., Maftei D., Popa M., Diaconu E., Şoldea C., Synthesis and potential antibacterial activities of some new penicillins and desacetoxy-cephalosporins containing aspartic acid, asparagine and phenylalanine residues, *Acta Pharm*, 2001, 51, 291-305.
11. Şunel V., Cecal A., Şoldea C., Asandei N., Kinetic studies and analytical determinations on some derivatives of L-asparagic acid acting as antimetabolites and alkylating agents, *Rev Roum Chem*, 1995, 40, 763-770.
12. Şunel V., Ciovică S., Asandei N., Cellulose derivatives with antitumour action, *Cellulose Chem Technol*, 1995, 29, 411-417.
13. Şunel V., Herdan J., Budeanu C.H., Danet R., Apostolescu M., Derivati ai acidului asparagic cu actiune hipotensivă, *Rev Chim*, 1981, 32, 1163-1172.
14. Şunel V., Şoldea C., New hydrazides derived from N-(p-nitrobenzoyl)-D,L-asparagine and N-(p-acyl-aminobenzoyl)-D,L-asparagine with potential tuberculostattic action, *Indian J Chem*, 1995, 34B, 227-233.

NOUTĂŢI

LEPTINA INFLUENŢEAZĂ DIRECT RISCUL DE ATEROTROMBOZĂ ÎN OBEZITATE

Tot mai multe evidenţe confirmă rolul metabolic activ al ţesutului adipos, producător de substanţe care influenţează în mod direct riscul aterotrombotic. Leptina, cunoscută iniţial ca modulatorul hipotalamic al saţietăţii, poate creşte riscul de tromboză vasculară : la şoarecii cu nivele scăzute de leptină sau la cei deficienţi în receptori pentru leptină se constată dublarea timpului de coagulare ca răspuns la injuria arterială fotochimic indusă (75,2 minute, respectiv 68,6 minute comparativ cu 42,2 minute la normali). Aceste noi cercetări sugerează că leptina ar putea stimula în mod direct predispoziţia la tromboză la pacienţii obezi cu hiperleptinemie. Beneficiul imediat ar fi crearea unor noi clase de medicamente capabile să scadă nivelul leptinei sau să blocheze receptorii leptin-dependenţi. Daniel Eitzman (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), iniţiatorul acestor cercetări, menţionează că următoarea etapă experimentală va fi cuantificarea cât mai exactă a riscului trombotic, în raport cu diversele grade ale hiperleptinemiei (Pirisi A., Leptin linked to blood clots in obesity, *The Lancet*, 2002, 359, 1215).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

p53 - MARKER DE PROGRESIE TUMORALĂ ŞI DE METASTAZARE ÎN CARCINOMUL MAMAR

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Imunologie
4 Clinica a III-a Chirurgie
Institutul de Sănătate Publică Iaşi
3 Departamentul de Anatomie Patologică

p53 - MARKER OF TUMORAL PROGRESSION AND METASTASIS IN BREAST CARCINOMA (Abstract): Tumor suppressor gene, p53, is one of the most important cell cycle regulator. P53 induces apoptosis in cells with unrepaired DNA lesions. Mutations in p53 gene seem to be a very important acquisition in human malignancies, associated with poor prognosis in breast carcinomas. We investigated by immunohistochemistry the expression of p53 in 44 breast carcinomas and in 24 axillary lymph nodes and we tried to establish possible correlation between p53 expression, some clinico-pathological features of the cases and the hormonal receptors expression (ER and PR). The results showed a significant association between the p53 expression, poor differentiated invasive ductal carcinomas, positive lymph node status and loss of ER and PR expression ($p<0.05$). The p53+ phenotype is preserved from the primary tumors to the corresponding lymph nodes metastases in 82,35%, suggesting that mutations in p53 are associated with an aggressive tumoral behavior and with its invasive and metastatic potential. **Key words**: AGGRESSIVITY, BREAST CARCINOMA, p53, METASTATIC POTENTIAL

Gena p53, cea mai cunoscută genă supresoare a tumorii (1), adevărat **"gardian al genomului"** (6), blochează ciclul celular (5,11) în prezenţa leziunilor ADN, permiţând repararea acestora (3,10). În absenţa reparării, p53 induce apoptoza celulei defecte (5,12,14). Proteina normală, funcţională (wild-type), este exprimată în toate celulele la nivele foarte scăzute (2), iar acumularea variantelor mutante pare să fie o caracteristică comună multor neoplazii umane (13,16). Identificarea prin imunohistochimie a proteinei p53 în cancerul mamar a fost interpretată de unii autori ca factor independent de prognostic nefavorabil, în timp ce alţii au găsit corelaţii cu alţi factori clasici de prognostic (1,7).

Am analizat în paralel expresia proteinei p53 în carcinoame mamare şi în metastazele axilare corespunzătoare şi am urmărit evidenţierea unor posibile relaţii între pozitivitatea sa, parametri lotului de studiu (status menopauzal, status ganglionar) şi caracteristici tumorale (dimensiune, tip histologic). Totodată, am încercat să stabilim o asociere între expresia ER (receptor pentru estrogen), PR (receptor pentru progesteron) şi expresia p53 şi să identificăm eventuala implicare a p53 în conturarea unui fenotip tumoral agresiv.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 44 de cazuri cu carcinom mamar, operate în Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi, ai căror parametri clinico-patologici şi expresia ER şi PR sunt prezentate în tabelul I. Am investigat expresia p53, atât în tumorile primare, cât şi în ganglionii a 24 de paciente.

Imunohistochimie. Forma normală a p53 este instabilă, ceea ce face aproape imposibilă detectarea ei prin imunohistochimie (2). Multe din variantele ce iau naştere în neoplazii dobândesc stabilitate. Ca urmare, proteina se acumulează în nucleul celulelor, permiţând detectarea ei prin analiza imunohistochimică. Studiul a fost realizat pe secţiuni la parafină, printr-o tehnică în trei timpi. După deparafinare, rehidratare şi demascarea situsurilor antigenice, secţiunile au fost incubate succesiv cu un anticorp monoclonal murin anti-p53 uman (clona DO-7 - DAKO), cu un anticorp secundar, biotinilat, apoi cu conjugatul strep-tavidină-peroxidază (metoda LSAB - DAKO). Activitatea enzimatică a fost relevată cu DAB/ H_2O_2, urmată de contracolorare cu hematoxilină. Coloraţia se evidenţiază printr-un precipitat brun cu localizare nucleară (fig. 1). Am considerat pozitive tumorile cu cel puţin 5% celule cu nuclei marcaţi. Controlul negativ a constat în secţiuni incubate cu un anticorp cu specificitate irelevantă.

Analiza statistică. Pentru analiza rezultatelor obţinute a fost aplicat testul chi^2, iar pragul de semnificaţie statistică (p) a fost stabilit la 0,05.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Proteina p53 este asociată cu controlul ciclului celular (8,11) şi cu menţinerea integrităţii genomice, după apariţia de leziuni ADN (3,10). p53 intervine în reglarea supravieţuirii celulare, prin medierea directă a apoptozei (5,14). De aceea, cele mai frecvente evenimente genetice întâlnite în malignitatea umană sunt alterările genei p53 (13,16). Numeroase studii au evidenţiat o clară asociere între ratele crescute ale mutaţiilor p53 şi stadiul clinic avansat al cancerului mamar (1,4), ceea ce sugerează că inactivarea sau pierderea expresiei genelor supresoare ale tumorii reprezintă un real avantaj pentru celulele maligne (1,13,16). p53 reprezintă un factor de prognostic nefavorabil (7), asociat cu o proliferare intensă, cu un grad nuclear si histologic crescut, adică cu caracteristici celulare care favorizează fenotipul mai agresiv, mai invaziv şi mai bine adaptat pentru creştere în orice condiţii.

TABELUL I

Distribuţia lotului de studiu şi expresia p53 în cazuistica investigată corelată cu diverşi parametri şi markeri

		nr. cazuri	p53+ cazuri (%)	p53- cazuri (%)
status menopauzal	pre-menopauza	24	14 (58,33)	10 (41,67)
	post-menopauza	20	11 (55)	9 (45)
dimensiunea tumorii	< 5 cm	12	5 (41,66)	7 (58,34)
	> 5 cm	32	20 (62,5)	12 (37,5)
tip histologic	ductal invaziv bine diferenţiat	14	7 (50)	7 (50)
	ductal invaziv moderat diferenţiat	20	12 (60)	8 (40)
	carcinom mixt	10	6 (60)	4 (40)
status ganglionar	N +	24	17(70,83)	7 (29,16)
	N -	20	8 (40)	12 (60)
expresia ER	ER +	32	15 (46,88)	17 (53,12)
	ER -	12	10 (83,33)	2 (16,67)
expresia PR	PR +	32	15 (46,87)	17 (53,13)
	PR -	12	10 (83,33)	2 (16,67)

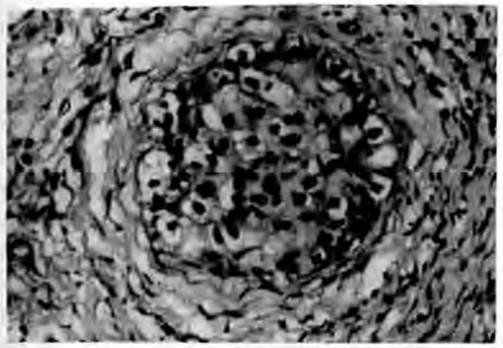


Fig. 1. Carcinom *in situ* marcat pentru p53

Acest aspect este relevat şi de rezultatele noastre (tab. I). Pozitivitatea p53 în cadrul lotului este de 56,82% şi expresia proteinei se asociază semnificativ ($p<0,05$) cu tipul histologic moderat diferenţiat şi cu statusul ganglionar pozitiv, adică cu parametri cunoscuţi că reprezintă caracteristici ale unui fenotip tumoral agresiv şi cu potenţial metastazant (1,13,16). Este, însă, proteina p53 implicată în metastazare? Probabil că da, din moment ce, conform rezultatelor noastre, 70,83% dintre tumorile p53+ se asociază cu metastaze ganglionare. Mecanismele implicării p53 în metastazare nu sunt elucidate în totalitate. Se ştie că p53 intervine direct şi indirect în angiogeneză (9,15), etapă esenţială în progresia tumorală.

În studiul nostru, un procent important de 40% tumori p53+, la pacientele cu status ganglionar negativ, ar trebui să atragă atenţia asupra unui eventual prognostic nefavorabil, asupra unui fenotip tumoral agresiv, mai bine adaptat creşterii şi mai rezistent la tratamentele cu citostatice. Nu de puţine ori, pentru aceste paciente, terapia hormonală nu aduce nici un beneficiu, pentru că, în general, expresia p53 se corelează invers cu expresia receptorilor pentru hormonii steroizi feminini (7). Rezultatele obţinute evidenţiază această asociere. Pozitivitatea p53 în tumorile ER+ este de 46,88%, în timp ce pentru tumorile ce nu exprimă ER, pozitivitatea p53 este de 83,33%, diferenţă statistic semnificativă ($p<0,05$). Aceeaşi variaţie de expresie a p53, semnificativă ($p<0,05$) se remarcă şi în tumorile PR+ versus cele PR-.

Un argument care susţine rolul mutaţiilor p53 în cursul progresiei tumorale este relevat de rezultatele noastre, conform cărora celulele ce metastazează în ganglionii regionali menţin fenotipul p53+ în 82,35%, dovadă a realului avantaj pe care inactivarea p53 o conferă celulei tumorale (tab. II).

Progresia tumorală se asociază cu numeroase modificări, care aduc avantaje celulei tumorale. Printre primele modificări se află pierderea expresiei receptorilor pentru estrogen şi progesteron, ceea ce conferă

TABELUL II

Expresia p53 în ganglionii axilari comparativ cu expresia sa în tumora primară

	ganglion p53+ cazuri (%)	ganglion p53- cazuri (%)
tumora p53+	14 (82,35)	3 (17,65)
tumora p53-	0	7 (100)

tumorii o oarecare independenţă faţă de semnalele extracelulare si non-responsivitate la terapia endocrină. Producerea şi acumularea mutaţiilor în gena p53 şi selectarea de variante anormale asigură celulei pierderea unuia dintre cei mai importanţi supresori ai ciclului celular, ceea ce permite accentuarea proliferării tumorale. La toate aceste evenimente se adaugă, pe de o parte, procesul de angiogeneză, pe care p53 mutantă nu-l mai poate inhiba şi, pe de altă parte, instalarea rezistenţei la tratamentul chimioterapic, prin blocarea apoptozei. În final, asistăm la selectarea unei celule maligne cu rată crescută de proliferare, capabilă să crească independent de hormonii steroizi sexuali, rezistentă la apoptoza indusă, în mod normal, de un tratament citostatic, insensibilă la terapia hormonală, capabilă să dobândească fenotip angiogenic şi, mai departe, să se orienteze către un fenotip invaziv şi metastazant, prin achiziţionarea unor noi modificări care să-i confere noi avantaje de supravieţuire şi adaptare.

CONCLUZII

Rezultatele obţinute în studiul prezent pun în evidenţă importanţa informaţiilor pe care investigarea expresiei proteinei p53 în tumorile mamare le poate oferi cu privire la potenţialul agresiv al unei tumori, şi, probabil, la abilităţile sale invazive şi metastazante. Expresia de mutante aberante se corelează semnificativ cu un grad redus de diferenţiere celulară, cu prezenţa metastazelor ganglionare şi cu absenţa receptorilor hormonali, adică cu elemente clar asociate cu un prognostic nefavorabil în cancerul mamar. Totodată, studiul nostru a pus în evidenţă că fenotipul p53+ al tumorilor primare se menţine la nivelul metastazelor ganglionare într-o proporţie statistic semnificativă, ceea ce pledează pentru valoarea acestei achiziţii tumorale.

Pornind de la aceste observaţii, considerăm necesară investigarea expresiei p53, în special la pacientele cu tumori mici şi status ganglionar negativ. Informaţiile despre biologia celulei tumorale ar putea orienta către identificarea pacientelor ale căror tumori, datorită expresiei p53, au un grad crescut de agresivitate, prezintă un risc major de metastazare, şi la care terapia sistemică adjuvantă reprezintă o necesitate. Considerăm necesară extinderea investigării expresiei proteinei p53 şi în ganglionii axilari, ca măsură a agresivităţii tumorale şi a potenţialului invaziv şi metastazant.

BIBLIOGRAFIE

1. Allred D.C., Elledge R., Clark G.M., Fuqua S.A., The p53-tumor suppressor gene in human breast cancer, *Cancer Treat Res,* 1994, 71, 63-77.
2. Bullock A.B., Henckel J., DeDecker B.S., Johnson C.M., Nikolova P.N., Procter M.R., Lane D.P., Fersht A.R., Thermodynamic stability of wild-type and mutant p53 core domain, *Proc Natl Acad Sci USA,* 1997, 94, 14338-14342.
3. Cox L.S., Lane D.P., Tumor Suppressors, Kinases and Clamps : how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage, *Bioassays,* 1996, 18, 501-505.
4. Davidoff A.M., Kerns B.J., Pence J.C., Marks J.R., Iglehart J.D., P53 alterations in all stages of breast cancer, *J Surg Oncol,* 1991, 48, 260-267.
5. El-Deiry W.S., Harper J.W., O'Conner P.M. et al., WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis, *Cancer Res,* 1994, 54, 1169-1174.
6. Elledge R.M., Lee W., Life and death of p53, *Bioessays,* 1995, 17, 923-930.

7. Elledge R.M., McGuire W.L., Osborne C.K., Prognostic factors in breast cancer, *Semin Oncol,* 1992, 19, 244-253.
8. Hartwell L.H., Kastan M.B., Cell cycle control and cancer, *Science,* 1994, 266, 1821-1828.
9. Horak E.R., Leek R., Klenk N., Angiogenesis assessed by platelet endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastasis and survival in breast cancer, *Lancet,* 1992, 340 (8828), 1120-1124.
10. Kastan M.B., Onyekwere O., Sidransky D., Vogelstein B., Craig R.W., Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage, *Cancer Res,* 1991, 51, 6304-6311.
11. Livingstone L.R., White A., Sprouse J., Livanos E., Jacks T., Tlsty T.D., Altered cell cycle arrest and gene amplification potential accompany loss of wild-type p53, *Cell,* 1992, 70, 923-935.
12. Lowe S.W., Ruley H.E., Jacks T., Housman D.E., p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents, *Cell,* 1993, 74, 957-967.
13. Malkin D., Germline p53 gene mutation and cancer - Pandora's box or open sesame? *J NCI,* 1994, 86, 5, 326-328.
14. Prives C., Hall P., The p53 pathway., *J Pathol,* 1999, 187, 112-126.
15. Weidner N., Semple J.P., Welch W.R., Folkman J., Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma, *N Engl J Med,* 1991, 324, 1-8.
16. Weinberg R.A., Tumor suppressor genes and cancer pathogenesis, *Triangle. Sandoz J Med Sci,* 1991, 30, 3/4, 81-87.

NOUTĂŢI

CREŞTEREA FRECVENŢEI ULCERULUI PEPTIC HEMORAGIC ÎN RÂNDUL INTERNĂRILOR PENTRU BOALA ULCEROASĂ

Rata incidenţei ulcerului peptic în Anglia a scăzut începând din anii '50 până la mijlocul anilor '80. Totuşi perforaţiile datorate ulcerului în rândul femeilor în vârstă au crescut, posibil datorită creşterii consumului de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). De atunci, au fost introduşi în practică inhibitorii de pompă de protoni, antibioticele anti Helicobacter pylori, dozele mici de acid acetil salicilic (AAS) şi inhibitorii selectivi de receptori de serotonină (SSRI). Scopul lucrării a fost evaluarea motivelor internării pentru ulcer (1989-1999 Anglia), mortalitatea prin ulcer (1958-1998 Anglia şi Ţara Galilor) şi a tratamentului cu potenţial de a influenţa evoluţia bolii ulceroase (1990-1999 Anglia). Datele statistice privind internările şi mortalitatea prin ulcer au fost obţinute de la Oficiul Naţional de Statistică. Între 1989-1990 şi 1998-1999 s-au inregistrat vârfurile de incidenţă privind hemoragiile digestive superioare (HDS) la pacienţii în vârstă, în particular prin ulcer duodenal. Rata perforaţiilor prin ulcer gastric a scăzut de-a lungul anilor, dar cea prin ulcer duodenal în rândul bărbaţilor în vârstă, a crescut. De la mijlocul anilor '80, mortalitatea prin ulcer a scăzut pentru toate grupele de vârstă cu excepţia femeilor peste 60 de ani cu ulcer duodenal. Între 1990-1999 numărul de prescripţii pentru antihistaminice H2 a rămas constant, dar pentru inhibitorii de protoni a crescut cu 5000%, AAS 75 mg cu 460%, anticoagulante orale (AO)- 200%, AINS -13%,. De la introducerea SSRI în 1991, prescrierea lor a crescut de 15 ori. Concluzii : rata internărilor pentru HDS prin ulcer gastric şi duodenal hemoragic şi pentru ulcer duodenal perforat a crescut în rândul subiecţilor în vârstă cu excepţia perforaţiei prin ulcer gastric, concomitent cu creşterea prescripţiei inhibitorilor de pompă de protoni, AAS în doze mici de, AO, SSRI. (Higham J., Kang J.-Y., Majeed A., Recent trends in admissions and mortality due peptic ulcer in England-increasing freqvency of haemorrage among older subjects, *Gut*, 2002, 50, 460-464).

Ingrid Popa

RELAŢII ALE CANALELOR DE K^+ SENSIBILE LA ATP (K_{ATP}) CU RECEPTORII ADENOZINICI LA NIVELUL TRAHEEI IZOLATE DE ŞOBOLAN

M. Costuleanu[1], L.L. Indrei[2], Natalia Costuleanu[3], Liliana Foia[3], Mioara Trandafirescu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Fiziopatologie
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
3 Disciplina de Biochimie
Facultatea de Medicină
4 Disciplina de Histologie

RELATIONSHIPS OF ATP-DEPENDENT K^+ CHANNELS (K_{ATP}) WITH ADENOSINE RECEPTORS IN ISOLATED RAT TRACHEA (Abstract): One of the multiple proposed mechanisms through which adenosine induces its cellular effects is represented by the interaction with ATP-dependent K^+ channels (K_{ATP}), also found in smooth muscle cells. In the present study, administration as pretreatment of 10^{-6} M glibenclamide (selective antagonist of K_{ATP} channels) strongly reduced the adenosine sensitivity of the isolated rat tracheal without epithelium and stimulated through depolarization. In contrast, glibenclamide strongly increased the potency of APNEA (N^6-2-(4-aminophenyl)ethyladenosine, non-selective agonist, but with higher affinity for A_3 adenosine receptors as compared to A_1) on K^+ 40 mM-induced contraction. Thus, the obtained data in the presence of glibenclamide demonstrate that at least some effects of adenosine on isolated rat tracheal smooth muscle are mediated directly by K_{ATP} channels, through metabolic modulation, or by receptors coupled to K_{ATP} channels. The strong increase of the relaxant effects of APNEA by glibenclamide might be explained by the increase in disponibility of adenosine for the mechanisms through which APNEA induces relaxant effects. The potentiation by glibenclamide of APNEA relaxant effects and the reduction of adenosine potency may constitute a very powerful argument for the existence of several subtypes of adenosine receptors in rat trachea. Our data finally show that A_3 adenosine receptors are partially mediating the relaxant effects of adenosine on isolated rat trachea. **Key words**: ADENOSINE, A_3 ADENOSINE RECEPTORS, RAT, TRACHEA, K_{ATP} CHANNELS, GLIBENCLAMIDE

Adenozina, unul dintre cei mai importanţi mediatori implicaţi în patogenia astmului bronşic, inhalată, induce bronhospasm la astmatici (6). Creşterea sensibilităţii la adenozină *in vivo* a bronşiilor astmaticilor s-ar corela cu nivelul inflamaţiei şi cu hiperresponsivitatea bronşică. Astfel, *in vivo*, adenozina nu ar acţiona direct asupra celulelor musculare netede, ci indirect prin activarea receptorilor specifici de pe celulele inflamatoare intermediare, precum mastocitele, sau de pe terminaţiile nervoase aferente. Studiile efectuate pe subiecţi cu astm bronşic alergic au demonstrat creşterea concentraţiilor plasmatice ale adenozinei la câteva minute după contactul cu alergenul (14). În plus, adenozina şi AMP (adenozin monofosfat) se găsesc în cantităţi mari în lichidul de lavaj bronhoalveolar la subiecţii cu astm bronşic şi bronşită cronică (8). Sursa acestor cantităţi mari de adenozină în lichidul de lavaj bronho-alveolar ar fi reprezentată de : mastocite, lezarea epiteliului cu eliberarea ATP (adenozin trifosfat) şi conversia acestuia în adenozină de către ectonucleotidazele pulmonare, lipsa relativă a enzimelor de degradare la nivelul lichidelor căilor respiratorii şi plachetele.

Ipoteza că bronhoconstricţia indusă de adenozină s-ar datora unei stimulări specifice a purinoceptorilor căilor respiratorii este susţinută şi de demonstrarea faptului că teofilina inhalată are o acţiune semnificativă de protejare faţă de efectele adenozinei şi AMP inhalate, în comparaţie cu bronhoconstricţia indusă de histamină (2). În plus, dipiridamolul, blocant al captării adenozinei, administrat sub formă de aerosoli, a crescut răspunsul bronhoconstrictor la adenozină (5). S-a sugerat astfel importanţa unei interacţiuni specifice la nivelul suprafeţei membranare între nucleozidă şi celulele efectoare.

O serie de efecte ale adenozinei sunt însă xantin-insensibile. Există date multiple care sugerează că un nou subtip de receptori adenozinici, insensibili la xantine, denumiţi A_3 ar media bronhoconstricţia la astmatici (11). Receptorii A_3 ar fi prezenţi în primul rind pe mastocite şi stimularea lor ar activa acest tip celular, acţiune care ar explica cel puţin parţial răspunsul bronhoconstrictor al adenozinei (15).

Unul dintre multiplele mecanisme propuse, prin intermediul căruia adenozina ar produce efectele sale celulare, este reprezentat de interacţiunea cu canalele de K^+ sensibile la ATP (K_{ATP}), care se găsesc şi în muşchiul neted. Acestea ar lega metabolismul celular de excitabilitatea membranară. K_{ATP} constituie ţinta pentru vasodilatatorii endogeni precum adenozina, deşi mai mult de 10 tipuri de canale de K^+ au fost identificate în membranele plasmatice ale celulelor excitabile (19). În prezentul studiu ne-am propus studierea implicării canalelor K_{ATP} în efectele adenozinei şi APNEA (N^6-2-(4-aminofenil) etiladenozină, agonist neselectiv, dar cu afinitate mult mai mare pentru receptorii adenozinici A_3 decât pentru cei A_1) la nivelul traheei izolate de şobolan.

MATERIAL ŞI METODĂ

a. Prepararea inelelor de trahee de şobolan

Pentru obţinerea inelelor de trahee s-au folosit şobolani adulţi, masculi, de rasă Wistar, cântărind 180-200g, crescuţi în condiţii identice de laborator. Aceştia au fost sacrificaţi şi traheea toracică a fost îndepărtată rapid, disecată de ţesutul conjunctiv şi tăiată în inele de 2 mm lungime. Epiteliul inelelor a fost îndepărtat prin frecarea uşoară cu o suprafaţă netedă (inele de trahee selectate la întâmplare au fost supuse examenului histologic pentru confirmarea îndepărtării cu succes a epiteliului). Inelele au fost apoi montate cu ajutorul a două cârlige în baia de organ şi activitatea lor mecanică înregistrată cu ajutorul unor traductoare de forţă izometrică, a unei plăci de achiziţie de date PC-LPM-16 şi softul NiDaqWin (National Instruments) asociat plăcii.

Studiul a fost realizat în conformitate cu regulile cuprinse în "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", publicat în 1996 de către U.S. National Academy of Sciences, şi a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" din Iaşi.

Baia de organ de 2 ml a conţinut ser Krebs-Henseleit (pH 7,4) cu următoarea compoziţie (mM): NaCl, 118; KCl, 4,8; $CaCl_2$, 2,5; $MgSO_4$, 1,6; KH_2PO_4, 1,2; $NaHCO_3$, 25; glucoză, 5,5; indometacin (Sigma) 10^{-5} M. Serul din baia de organ a fost menţinut la 37°C şi barbotat continuu cu un amestec gazos format din 95 % O_2 şi 5 % CO_2. Tensiunea de repaus a fost menţinută la 2,5 g, iar preparatele au fost lăsate la echilibrare timp de 2 ore înainte de începerea experimentului. În tot acest timp, serul a fost schimbat la fiecare interval de 15 minute.

b. Protocolul experimental

Valorile contracţiilor tonice ale muşchiului neted traheal, induse de carbacol (Sigma) 10^{-5} M (agonist) şi K^+ 40 mM (depolarizare) au fost luate drept referinţă (100 %). Contracţiile au fost considerate reproductibile dacă diferenţa dintre valorile maxime ale două contracţii succesive a fost mai mică de 10 %. Preparatele fără contracţii reproductibile au fost îndepărtate.

Adenozina şi APNEA, în doze cuprinse între 10^{-10} şi 10^{-3} M, au fost administrate în platoul (la 20 minute după atingerea şi menţinerea nivelului de vârf) contracţiilor induse de carbacol 10^{-5} M sau de K^+ 40 mM. Adenozina şi APNEA au fost administrate cumulativ în platoul indus de depolarizare sau agonist la nivelul inelelor izolate de trahee de şobolan.

Pentru evidenţierea eventualei implicări a canalelor de K_{ATP} în efectele induse de adenozină şi APNEA la nivelul muşchiului neted traheal de şobolan, într-o serie de experimente blocantul specific al canalelor K_{ATP}, glibenclamidul, 10^{-6} M, a fost administrat ca pretratament (timp de 15 minute înainte de administrarea substanţelor de testat în platoul contracţiilor induse de depolarizare sau agonist) pentru fiecare din substanţele de mai sus.

c. Interpretarea statistică a rezultatelor

Toate efectele obţinute prin protocoalele de mai sus au fost exprimate ca valori procentuale ale tensiunii maxime obţinute în timpul fazei tonice a contracţiilor induse de depolarizare sau agonist. Compararea statistică a folosit testul "t-Student" nepereche ("two-tailed") sau analiza varianţei (ANOVA) şi testul Bonferroni de corectare a valorilor P pentru multiple comparaţii. Valorile P mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic (medie ± D.S; n = 6).

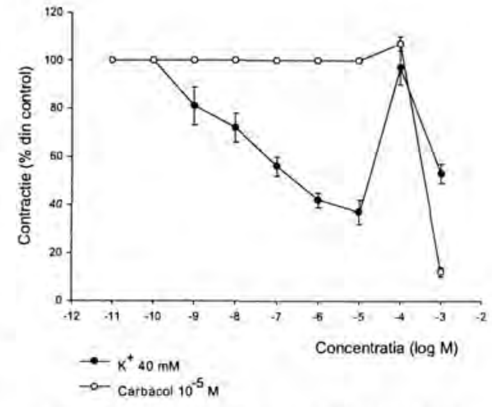


Fig. 1. Efectele relaxante ale adenozinei administrate cumulativ în platoul contracţiilor induse de K^+ 40 mM şi carbacol 10^{-5} M la nivelul traheei izolate de şobolan (medie ± D.S ; n = 6). După cum se poate observa, adenozina în doză de 10^{-4} M induce un efect contractil puternic, chiar în platoul contracţiilor induse de K^+ 40 mM

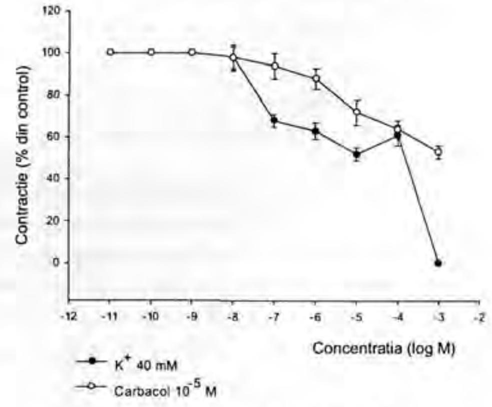


Fig. 2. Efectele APNEA (N^6-2-(4-aminofenil)etiladenozină, agonist neselectiv, dar cu afinitate mult mai mare pentru receptorii adenozinici A_3 decât pentru cei A_1), administrată cumulativ în platoul contracţiilor induse de K^+ 40 mM şi carbacol 10^{-5} M la nivelul traheei izolate de şobolan (medie±D.S ; n = 6). Spre deosebire de adenozină, APNEA induce efecte relaxante mai reduse iar în doză de 10^{-4} M induce un efect contractil mult mai mic. În schimb, induce efecte relaxante mult mai puternice decât adenozina pe precontracţiile induse de agonist

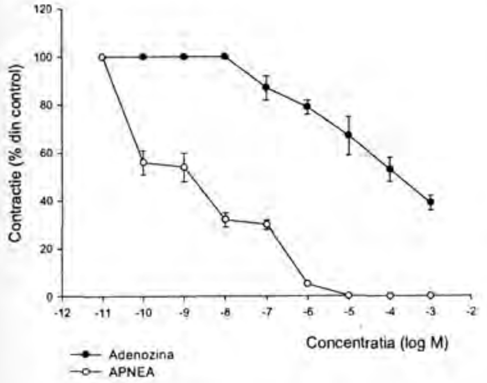


Fig. 3. Efectele glibenclamidului, 10^{-6} M, blocant specific al canalelor K_{ATP}, administrat ca pretratament (timp de 15 minute înainte de administrarea substanţelor de testat în platoul contracţiilor induse de depolarizare cu K^+ 40 mM) pentru adenozină şi APNEA la nivelul traheei izolate de şobolan (medie±D.S ; n = 6). Prezenţa glibenclamidului reduce semnificativ gradul de relaxare indus de adenozină, însă amplifică efectele relaxante ale APNEA

d. Substanţe folosite

N^6-2-(4-aminofenil)etiladenozina (APNEA) ne-a fost pusă la dispoziţie cu generozitate de RBI (Research Biochemicals International, Natick, S.U.A.) iar glibenclamidul (Sigma) de Perstorp Pharma (Lund, Suedia). Substanţele de testat au fost păstrate pe durata experimentelor sub formă de soluţii stoc cu concentraţia de 10^{-3} M, diluţiile consecutive utilizate fiind realizate folosind ser Krebs-Henseleit înaintea derulării protocolului experimental din ziua respectivă. Solvirea diferitelor substanţe utilizate s-a făcut astfel: adenozina în apă distilată la 37°C, carbacolul în apă distilată, indometacinul a fost preparat sub formă de sare de sodiu în soluţie apoasă (folosind bicarbonatul de sodiu) iar APNEA în dimetilsulfoxid (DMSO). Toate celelalte substanţe au fost de puritate analitică.

REZULTATE

Administrată extracelular, adenozina produce un efect bifazic dependent de doză. Astfel, relaxează inelele traheale de şobolan precontractate de K^+ 40 mM la concentraţii mai mici de 10-4 M (fig. 1). Efectul relaxant al adenozinei este mult mai puternic în cazul stimulării muşchiului neted prin depolarizare în comparaţie cu stimularea prin agonist (carbacol) (fig. 1). APNEA, în schimb, prezintă o capacitate relativă mai mare de relaxare a inelelor traheale precontractate de agonist (fig. 2).

Administrarea în pretratament a glibenclamidului, 10^{-6} M, antagonist selectiv al canalelor K_{ATP}, pentru 15 minute, a redus puternic sensibilitatea muşchiului neted traheal izolat de şobolan, fără epiteliu, la acţiunea adenozinei. Astfel, fig. 3 demonstrează (în comparaţie cu fig. 1) că la nivelul preparatelor musculare netede stimulate de depolarizare prezenţa glibenclamidului reduce semnificativ gradul de relaxare indus de aceleaşi doze de adenozină, cu translarea consecutivă a curbei doză-efect spre dreapta (reducerea potenţei). În acelaşi timp, se observă dispariţia efectului contractil indus de dozele de 10^{-4} M adenozină. Mai mult chiar, glibenclamidul a inhibat complet efectele relaxante ale adenozinei asupra precontracţiei induse de carbacol 10^{-5} M, potenţând uşor, deşi nesemnificativ statistic (< 10 %), contracţia indusă de agonist. Dar administrarea glibenclamidului 10^{-6} M în pretratament a modificat puternic efectele APNEA pe precontracţia indusă de K^+ 40 mM, translând mult spre stânga (creşte mult potenţa) curba doză-efect cumulativă a acestui agonist adenozinic (fig. 3, în comparaţie cu fig. 2). În plus, prezenţa glibenclamidului blochează orice efecte contractile induse de APNEA la nivelul inelelor traheale precontractate de depolarizare. Prezenţa glibenclamidului în pretratament nu modifică însă efectele APNEA la nivelul precontracţiei induse de carbacol.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Unul dintre multiplele mecanisme propuse, prin intermediul căruia adenozina ar produce efectele sale celulare, este reprezentat de interacţiunea cu canalele de K^+ sensibile la ATP, care se găsesc şi în muşchiul neted. Acestea ar lega metabolismul celular de excitabilitatea membranară. K_{ATP} constituie ţinta pentru vasodilatatorii endogeni precum adenozina, deşi mai mult de 10 tipuri de canale de K^+ au fost identificate în membranele plasmatice ale celulelor excitabile (19).

Mecanismele generale prin care adenozina ar produce acţiunile asemănătoare cromakalimului (hiperpolarizarea muşchiului neted) par a fi reprezentate de reducerea deschiderii canalelor de Ca^{2+} dependente de voltaj plasmalemale sau inhibarea altor mecanisme ale cuplării excitaţiei cu contracţia (sensibile la voltaj?), cu reducerea influxului de Ca^{2+} şi, în final, relaxare (17).

Date recente arată că acţiunile dependente de proteinele G ale adenozinei şi acetilcolinei asupra canalelor K_{ATP} depind în mod critic de inhibarea acestor canale de către ATP_i (adenozin trifosfat intracelular) (18). Această interacţiune ar fi sensibilă la acţiunea toxinei pertussis. La nivelul cordului, activarea receptorilor adenozinici şi muscarinici (stimulare vagală postganglionară) determină creşterea permeabilităţii membranare pentru K^+ (conductanţa pentru K^+) şi hiperpolarizarea consecutivă a membranei celulare. Adenozina şi acetilcolina acţionează pe acelaşi tip de canale de potasiu, K_{ATP} (10). Adenozina ar activa canalele K_{ATP} de la nivelul coronarelor şi ar determina hiperpolarizare sensibilă la glibenclamid (16) la nivelul vaselor renale şi ale muşchilor scheletici.

În miocitele arteriale, adenozina stimulează receptorii A_2 care activează AC (adenilat ciclaza) cu creşterea consecutivă a nivelurilor AMPc (adenozin monofosfat ciclic), care stimulează mai departe PKA (proteinkinaza A). PKA, printr-un proces de fosforilare, ar deschide în final K_{ATP} (12).

Totuşi, nu toate acţiunile adenozinei asupra receptorilor A_1 şi A_2 de la nivelul aparatului cardiovascular sunt mediate de canalele de K_{ATP}. Astfel, bradicardia şi hipotensiunea induse de CPA (N^6-ciclopentiladenozină) şi hipotensiunea indusă de CGS 21680 (2-(p-(2-carbonil-etil)-feniletilamino)-5'-N-etil-carboxamidoadenozină) nu sunt influenţate de glibenclamid. În plus, o componentă a răspunsului depresor este insensibilă la 8-sulfo-fenil-teofilină, şi deci nemediată de receptorii A_1 şi A_2. Răspunsurile relaxante rezistente la xantine induse de agoniştii A_1 au fost observate şi în muşchiul neted vascular şi în cel nevascular (9).

Datele obţinute de noi în prezenţa glibenclamidului, inhibitor al canalelor K_{ATP}, demonstrează faptul că cel puţin o parte din efectele adenozinei la nivelul muşchiului neted traheal izolat sunt mediate de receptori legaţi de canalele K_{ATP} sau direct, prin modularea metabolică, a canalelor K_{ATP}. Glibenclamidul a crescut mult efectele relaxante ale APNEA la nivelul inelelor precontractate de depolarizare. Acest fapt s-ar explica prin creşterea disponibilităţii adenozinei pentru mecanismele prin care APNEA produce efectele relaxante. Mai mult chiar, pretratamentul cu glibenclamid a blocat efectele contractile la doze mari induse de adenozină şi APNEA. Astfel, aceste rezultate sprijină observaţia anterioară (4) că efectele contractile induse de adenozină şi analogii adenozinei la nivel traheal ar fi mediate de receptorul A_1. În plus, canalele K_{ATP} ar fi cel puţin parţial implicate în efectele contractile mediate de receptorii adenozinici A_1.

Potenţarea de către glibenclamid a relaxării APNEA şi reducerea potenţei adenozinei s-ar constitui într-un argument forte pentru existenţa mai multor subtipuri de receptori adenozinici la nivelul traheei de şobolan. Receptorul adenozinic ipotetic A_4, legat de conductanţele de K^+, cu mare afinitate faţă de acţiunea CV 1808, descris la nivelul creierului şi celulelor musculare netede coronariene de porc, nu a fost implicat sub nici o formă la nivel traheal. Mai mult chiar, deşi APNEA are afinitate redusă pentru receptorii adenozinici A_1 nu a fost descris nici un grad de afinitate pentru A_2. Traheea reprezintă pe de altă parte un ţesut clasic, care conţine receptori adenozinici A_2 (3), cel puţin la cobai. Unii autori consideră că efectele relaxante ale adenozinei asupra muşchiului neted traheal par a fi mediate de un receptor adenozinic A_2 (7), iar acesta ar fi A_{2b} (1). *Datele obţinute de noi în prezentul studiu sugerează că cel puţin o parte din efectele relaxante ale adenozinei sunt mediate de receptorii adenozinici A_3*. Totuşi, unii autori neagă faptul că receptorii relaxanti A_3 ar exista pe trahee, deşi ar putea explica relaxările rezistente la xantine la acest nivel (1,13). Argumentul de susţinere este reprezentat de faptul că mecanismul de acţiune prezentat nu pare a fi asemănător cu cel al A_3 clonat în 1992 (20) şi exprimat în celulele CHO şi care se cuplează negativ cu AC printr-un mecanism sensibil la toxina pertussis. Dar, o explicaţie speculativă a acestor diferenţe ar fi aceea a existenţei unor multiple mecanisme de transducţie a semnalului biologic la nivelul receptorilor adenozinici A_3, asemănători celor clonaţi în 1992 (20), ca şi în cazul altor subtipuri de receptori adenozinici.

Astfel, la nivelul traheei de şobolan ar coexista mai multe subtipuri de receptori adenozinici (două sau poate trei) într-o stare de echilibru relativ, putând media contracţie sau relaxare indusă de adenozina, în funcţie de condiţiile metabolice.

BIBLIOGRAFIE

1. Brackett L.E., Daly J.W., Relaxant effects of adenosine analogs in guinea pig trachea in vitro: xanthine-sensitive and xanthine-insensitive mechanisms, *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257, 205-213.
2. Clarke H., Cushley M.J., Persson C.G., Holgate S.T., The protective effects of intravenous theophylline and enprofylline against histamine- and adenosine 5'-monophosphate provoked bronchoconstriction: implications for the mechanisms of action of xanthine derivatives in asthma, *Pulmon Pharmacol*, 1989, 2, 147-154.
3. Collis M.G., Adenosine-receptor sub-types in isolated tissues-antagonist studies, In *Purines in Cellular Signalling: Targets for New Drugs*, Jacobson K.A., Daly J.W., Manganiello V., edit., Springer-Verlag, Heidelberg, 1990, 48-53.
4. Costuleanu M., Caracterizarea farmacologică a unor derivaţi metilxantinici de semisinteză, *Teză de doctorat*, Brănişteanu D.D. (îndr. şt.), Iaşi, 1996.
5. Crimi N., Palermo F., Oliveri R., Vancheri C., Polosa R., Mistretta A., Enhancing effect of dipyridamole inhalation on adenosine-induced bronchospasm in asthmatic patients, *Allergy*, 1988, 43, 179-183.
6. Cushley M.J., Tattersfield A.E., Holgate S.T., Inhaled adenosine and guanosine on airway resistance in normal and asthmatic subjects, *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 15, 161-165.
7. Daly J.W., Adenosine receptors: structure-activity relationships, *J Med Chem*, 1982, 25, 197-214.

8. Driver A.G., Kukoly C., Ali S., Mustafa S.J., Adenosine and adenine nucleotides in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and chronic bronchitis, *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145, A862.
9. Fozard J.R., Carruthers A.M., The cardiovascular effects of selective adenosine A$_1$ and A$_2$ receptor agonists in the pithed rat: no role for glibenclamide-sensitive potassium channels, *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, 1993, 347, 192-196.
10. Ito H., Hosoya Y., Inanobe A., Tomoike H., Endoh M., Acetylcholine and adenosine activate the G protein-gated muscarinic K$^+$ channel in ferret ventricular myocytes, *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, 1995, 351, 610-617.
11. Kennedy C., Ijzerman A., Adenosine and ATP: from receptor structure to clinical applications, *TIPS*, 1994, 15, 311-312.
12. Kleppisch T., Nelson M.T., Adenosine activates ATP-sensitive potassium channels in arterial myocytes via A$_2$ receptors and cAMP-dependent protein kinase, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92, 12441-12445.
13. Lewis C.D., Hourani S.M.O., Long C.J., Collis M.G., Characterization of adenosine receptors in the rat isolated aorta, *Gen Pharmacol*, 1994, 25, 1381-1387.
14. Mann J.S., Holgate S.T., Renwick A.G., Cushley M.J., Airway effect of purine nucleosides and nucleotides and release with bronchial provocation in asthma, *J Appl Physiol*, 1986, 61, 1667-1676.
15. Pauwels R.A., Van der Straeten M.E., An animal model for adenosine-induced bronchoconstriction, *Am Rev Respir Dis*, 1987, 136, 374-378.
16. Raeburn D.M., Brown T.J., RP 49356 and cromakalim relax airway smooth muscle in vitro by opening a sulphonylurea-sensitive K$^+$-channel: a comparison with nifedipine, *J Pharmacol Exp Therap*, 1991, 256, 492-499.
17. Small R.C., Berry J.L., Burka J.F., Cook S.J., Foster R.W., Green K.A., Murray M.A., Potassium channel activators and bronchial asthma, *Clin Experim Allergy*, 1992, 22, 11-18.
18. Terzic A., Tung R.T., Kurachi Y., Nucleotide regulation of ATP sensitive potassium channels, *Cardiovasc Res*, 28, 1994, 746-753.
19. Watson S., Abbott A., TIPS Receptor Nomenclature Supplement, *Trends Pharmacol Sci*, 1990, suppl, 11.
20. Zhou Q.-Y., Li C.-Y., Olah M., Johnson R., Stiles G., Civelli O., Molecular cloning and characterization of a novel adenosine receptor, the A3 adenosine receptor, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 89, 7432-7436.

NOUTĂŢI

INFECŢIA PERSISTENTĂ CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR

Virusul Epstein-Barr (VEB) aparţine familiei herpesvirusurilor şi cauzează infecţia latentă şi persistentă a limfocitelor B, fiind incriminat în apariţia limfomului Burkitt, carcinomului nasofaringian, bolii Hodgkin şi altor boli limfoproliferative, mai ales în condiţii de imunitate deprimată. La nivelul limfocitului B, materialul genetic al VEB poate persista un timp nedefinit ca material plasmidic intracelular, mecanismul fiind insuficient cunoscut până în prezent. Studii moleculare recente au dus la descoperirea factorului telomeric 2 de interacţiune cu proteinele (TRF-2) şi a tankyrazei, polimerază ADP-riboză dependentă, al cărei deficit realizează persistenţa genomului viral în starea sa latentă intracitoplasmatică. Aceste cercetări deschid calea sintezei agoniştilor de tankyrază, care ar putea bloca persistenţa VEB în celule, putând fi utilizaţi chiar profilactic la pacienţi cu diverse grade de imunosupresie (Bradbury J., Clues found to Epstein-Barr virus survival in cells, *The Lancet*, 2002, 359, 1215).

Corina Dima-Cozma

DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION AFTER GASTRIC SURGERY FOR PEPTIC ULCER DISEASE: HOW ACCURATE IS ^{13}C-UREA BREATH TEST?

Oana Gabriela Stanciu[1], Sultana Mihailovici[2], C. Sfarti[1], Irina Ciortescu[1], C. Stanciu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Second Medical Clinic - Gastroenterology
"St. Spiridon" University Hospital Iaşi
2 Department of Pathology

DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION AFTER GASTRIC SURGERY FOR PEPTIC ULCER DISEASE: HOW ACCURATE IS ^{13}C-UREA BREATH TEST? (Abstract): *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection has been reported in about half of the patients after partial gastrectomy and 85-100% of the patients with vagotomy using histological examination of the gastric mucosal biopsy. The ^{13}C-urea breath test (^{13}C-UBT) is one of the best non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with intact stomach; however, the data on its performance in those having ulcer surgery are scanty and even contradictory. The aim of our study was to evaluate the accuracy and usefulness of the ^{13}C-UBT in diagnosing *H. pylori* infection after peptic ulcer surgery. One hundred six patients (81 men; 25 women) were studied; 89 patients (84.0%) had partial gastrectomy and 17 (16.0%) had vagotomy plus pyloroplasty. The median time interval after surgery was 14 ± 8.1 years. *H. pylori* infection was documented in 34 patients (38.2%) in the partial gastrectomy group and in 11 (64.7%) patients with vagotomy plus pyloroplasty. The sensitivity of the ^{13}C-UBT was 71.1%, the specificity 86.9%, the positive predictive value 80.0%, the negative predictive value 80.3%, and the overall accuracy was 80.1%. ^{13}C-UBT is not sensitive for detecting *H. pylori* infection after gastric surgery for peptic ulcer disease. **Key words**: HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (H. pylori) infection is the most important etiological factor in peptic ulcer disease (16,36). Although the eradication of *H. pylori* heals the duodenal and gastric ulcers (5,24,32) and the need for surgery has significantly decreased, a limited number of surgical interventions are still performed either for complications or in patients who fail to respond to medical treatment.

Some patients develop recurrent ulcer after partial gastrectomy and/or vagotomy (9,10). The ethiopathogenesis of the recurrent ulcers is still unclear, and the role played by *H. pylori* infection remains largely unknown (10,30) in spite that the *H. pylori* infection has been reported in up to 50% of patients after partial gastrectomy and 85-100% of the patients with vagotomy (1,7,9,10,11,12,17,19,25,29,30,31,35).

Many diagnostic methods have been developed to detect *H. pylori* infection, some of them invasive (histology, rapid urease test, culture and polymerase chain reaction) because they cannot be performed without endoscopy, and other non-invasive (serology, urea breath test, *H. pylori* antigen determination on feces). The ^{13}C-urea breath test (^{13}C-UBT) is one of the best methods for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with intact stomach, having a very high sensitivity and specificity (14, 22). However, the data on the performance of ^{13}C-UBT in patients having ulcer surgery are scanty and even contradictory (15,28,29). Thus, while Lotterer et al (15) showed that ^{13}C-UBT achieved 100% sensitivity in patients with partial gastrectomy, Schilling et al (28) found the diagnostic accuracy of the test to be low in such patients. Therefore, more data are required to establish the validity of the ^{13}C-UBT after gastric surgery.

The aim of our study was to evaluate the accuracy and usefulness of the ^{13}C-UBT in diagnosing *H. pylori* infection after peptic ulcer surgery.

MATERIAL AND METHODS

There were 106 patients (81 men, 25 women; mean age 59.4 ± 16.2 years) who had undergone a Billroth I (BI) or Billroth II (BII) procedure (31 and 58 patients, respectively), and truncal vagotomy plus pyloroplasty (17 patients), for either gastric (29 patients) or duodenal ulcer (77 patients) 14 ± 8.1 years previously (range: 1-26 years). All patients were symptomatic (upper abdominal pain, gastrointestinal bleeding, anemia, nausea, vomiting, various other nonspecific abdominal symptoms) and referred to the Second Medical Clinic - Gastroenterology, "St. Spiridon" University Hospital, Iaşi, for investigations between May, 2001 and October, 2002.

Patients who had received eradication therapy for *H. pylori,* or had taken proton pump inhibitor, H_2 blockers, bismuth compounds or antibiotics within the past 8 weeks were excluded; patients with malignancy, chronic hepatic, renal or cardiorespiratory diseases were also excluded from the study.

All patients underwent upper gastrointestinal endoscopy under light sedation, and after they had given written informed consent. Gastric biopsy specimens were obtained with standard biopsy forceps from the gastric mucosa adjacent to stoma and the corpus (approximately half way between the cardia and the stoma) in patients who had undergone BI or BII partial gastrectomy, and from the antrum and corpus in patients who had undergone vagotomy plus pyloroplasty. The biopsy specimens have been fixed in formalin 10% and embedded in paraffin for histologic examination.

All histological slides were examined for *H. pylori* by using hematoxylin and eosin stain and Warthin-Starry stain (the last one was employed to improve the diagnostic yield) by a single experienced pathologist (SM) who was unaware of the ^{13}C-UBT results. Patients with at least one biopsy at any site displaying *H. pylori* colonization were classified as having *H. pylori* infection.

The ^{13}C-UBT was performed in a standardized manner used in patients with intact stomach: after an overnight fast a basal breath sample has been taken, and then 200 ml of commercially orange juice (without added sugar) was given orally. 75 mg ^{13}C-urea dissolved in 20 ml water was given ten minutes after the ingestion of orange juice. Breath samples were collected 30 minutes after administration of the ^{13}C-urea and analyzed by means of an infrared isotope analyzer (IRIS, Bremen, Germany). The result of ^{13}C-UBT was expressed as "Delta Over Baseline" (DOB) with respect to the international reference standard represented by the Pee Dee Belemnite limestone. DOB at a fixed time (t) is the algebraic difference between d-value at time t and d-value at baseline, with d being the ratio $^{13}C/^{12}C$ of carbon dioxide exhaled in the breath. The ratio d is expressed as part per thousand (‰). DOB value higher than 4 at 30 minutes was considered positive (the patient was regarded to be *H. pylori* positive).

The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), and the overall accuracy of the ^{13}C-UBT were computed using histology (Warthin-Starry stain) as references. The individual results of ^{13}C-UBT given in DOB were correlated with the histollogically visible density of *H. pylori* colonization.

The Pearson chi-square test, Fisher's exact test, and Student's t test were used when appropriate for statistical analysis.

RESULTS

Patients characteristic

Eighty one (76.4%) of the patients were males, and 25 (23.6%) were females (table I). Mean age ± standard deviation was 59.4 ± 16.2 years (range, 21-79 years). Eighty-nine (84.0%) patients had partial gastrectomy (BI, n=31; BII, n=58) and 17 (16.0%) had vagotomy plus pyloroplasty. The median time interval after surgery was 14 ± 8.1 years (range, 1-26 years). Fifty-eight (54.7%) of patients were smokers (54 males, 4 females), and 42% were alcohol users (almost all in the male group).

Prevalence of histologically proven *H. pylori* infection

The prevalence of *H. pylori* infection in different surgical groups is listed in Table II. *H. pylori* infection was confirmed by histology in 45 (42.4%) patients: BI-14 (45.1%), BII-20 (34.4%) and vagotomy plus pyloroplasty - 11 (64.7%) patients. There was no significant difference between partial gastrectomy group and the vagotomy plus pyloroplasty group; in the gastrectomy group, there was no significant difference between patients with BI (45.1%) and those with BII (34.4%) resection. In the

TABLE I
Patients' characteristics

	Billroth I	**Billroth II**	**Vagotomy plus pyloroplasty**
Number of patients	31	58	17
Male : female	23 : 8	46 : 12	12 : 5
Median age (years, range)	61 (24-74)	64 (26-79)	54 (21-68)
Smoking (%)	48.4%	58.6%	53.0%
Alcohol users (%)	43%	40%	41%
Median time interval after surgery (years, range)	15 (1-24)	17 (3-26)	11 (2-17)

TABLE II
Prevalence of histologically proven *H. pylori* infection

	Billroth I	**Billroth II**	**Vagotomy plus pyloroplasty**
H. pylori - positive (patients)	14 (45.1%)	20 (34.4%)	11 (64.7%)
- corpus	14 (45.1%)	20 (34.4%)	11 (64.7%)
- adiacent to stoma	12 (38.7%)	17 (29.3%)	antrum 11 (64.7%)

TABLE III

Characteristics of the ^{13}C-UBT in patients with gastric surgery for peptic ulcer disease: histology (corpus) versus ^{13}C-UBT

^{13}C-UBT	Histology	
	H. pylori - positive	*H. pylori* - negative
Billroth I		
H. pylori - positive	10	1
H. pylori - negative	4	16
Billroth II		
H. pylori - positive	14	5
H. pylori - negative	6	33
Vagotomy plus pyloroplasty		
H. pylori - positive	8	2
H. pylori - negative	3	4

patients with partial gastrectomy (BI and BII) the difference in detection rate between corpus and near stoma biopsy was not significant; however, in 2 patients with BI resection and in 3 patients with BII resection, *H. pylori* were detected in the gastric remnant corpus only. In the vagotomy group, *H. pylori* was identified in both the antrum and corpus in all 11 *H. pylori* positive patients.

Characteristics of the ^{13}C-UBT in patients with gastric surgery for peptic ulcer disease

In all patients with partial gastric resection (BI and BII), the specificity of the ^{13}C-UBT was 89.1%, the sensitivity 70.6%, the PPV and NPV were 80.0% and 83.0%, respectively (table III). In patients with vagotomy plus pyloroplasty, the specificity of the ^{13}C-UBT was 66.7%, the sensitivity 72.7%, the PPV and NPV were 80.0% and 57.1%, respectively, the overall accuracy of the ^{13}C-UBT was 80.1%.

Correlation between the density of *H. pylori* and result of ^{13}C- UBT

The density of the *H. pylori* showed a significant ($p<0.001$) correlation with the results of ^{13}C-UBT, biopsy specimen with a high density of *H. pylori* giving a higher ^{13}C - UBT yield.

DISCUSSION

Among the non-invasive methods, ^{13}C-UBT has become clinical routine for the diagnosis of *H. pylori* infection, having a very high sensitivity and specificity in patients with intact stomach (14, 22); this non-radioactive test is innocuous, easy to perform and can be repeated as often as required in the same patient. The test is based on the principle that a solution of isotopically labeled urea will be hydrolyzed by the powerful enzyme urease of *H. pylori*, and the released $^{13}CO_2$ is absorbed across the gastric mucosa and hence, via the systemic circulation, carried to the lungs and excreted in the expired breath (3,14,22).

Factors affecting the outcome of ^{13}C-UBT values include the amount of ^{13}C-urea, the cut-off value, ^{13}C-urea distribution, sampling times and frequency, and changes in gastric emptying times.

A delayed gastric emptying until urea hydrolysis reaches a steady state is one important precondition for the ^{13}C-UBT; however, it is doubtful whether this precondition is fulfilled in patients with

surgery for peptic ulcer disease, and the interpretation of results may be difficult after gastrectomy or vagotomy/pyloroplasty.

The data on the performance of ^{13}C-UBT in patients heving peptic ulcer surgery are scanty and even contradictory (15,27, 28). Thus, Lotterer et al (15) showed that the ^{13}C-UBT achieved 100% sensitivity and 80% specificity in patients with partial gastrectomy, while Schilling et al (28) found that diagnostic accuracy of ^{13}C-UBT was low in such patients; Rino et al (27) found ^{13}C-UBT less effective than histology for the detection of *H. pylori* in patients with gastric surgery.

In our study, the diagnostic accuracy of ^{13}C-UBT was low in patients with gastric surgery for peptic ulcer disease, with sensitivity of only 71.1% and specificity of 86.9%. Our findings confirmed those of Schilling et al (28) who found that neither the ^{13}C-UBT nor the rapid urease test were suitable for diagnosis of *H. pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease; while the sensitivity of the ^{13}C-UBT was 52% and the specificity 93%, the overall accuracy reached only 77.9%.

As gastric emptying is a key factor in the reliability of the ^{13}C-UBT this may be impaired in patients after partial gastrectomy or vagotomy/pyloroplasty, and therefore, the interpretation of the results of the test may be difficult. It is most probably that the reason for the low sensitivity of ^{13}C-UBT in our study and in some other studies (28) is the missing delayed gastric emptying.

We have found a statistically significant correlation between the density of *H. pylori* colonization and the results of ^{13}C-UBT; the results of our study are in accordance with those of Leung et al (16), and disagree with those of Schilling et al (28).

Our results of *H. pylori* prevalence in patients after partial gastrectomy for peptic ulcer were in agreement with previous reports (9,12,18,20,25,30). The authors suggested that the post operative *H. pylori* status in patients with BII partial gastrectomy indicates a potential role of bile reflux in the eradication of this bacteria; bile reflux leads to disruption of the mucosal barrier and subsequent development of a microenvironment unfavorable for colonization by *H. pylori* (12); in addition, a direct effect of bile acids on *H. pylori* should be also taken into account (23). Intolerance of *H. pylori* to bile has also been shown experimentally (34).

Sito et al (30) have evaluated the influence of partial gastrectomy or truncal vagotomy with pyloroplasty on the prevalence of *H. pylori* in duodenal ulcer patients just before and 6-8 months after these procedures, using ^{13}C-UBT, rapid urease test, and histology of the biopsy samples of gastric mucosa; the *H. pylori* was detected in all duodenal ulcer patients submitted to surgery. Following BII anastomosis, the *H. pylori* infection was observed only in 3 out of 32 operated patients. However, following vagotomy and pyloroplasty, the *H. pylori* infection was detected in all operated patients. The authors concluded that the low recurrence rate of ulcer after partial gastrectomy as opposed to high recurrence after vagotomy and pyloroplasty was due to the disappearance of *H. pylori* infection after surgery. Morever, the authors have recommended that gastric surgery should be avoided in patients with non-complicated duodenal ulcer and replaced by conservative anti - *H. pylori* therapy.

Leivonen et al (10) have studied the course of *H. pylori* infection in the gastric remnant after surgery for peptic ulcer disease. In their study, 68% of patients were *H. pylori*-positive by histology preoperatively and 38% were *H. pylori*-positive after partial gastrectomy (median time interval after surgery : 4.9 years), a proportion in agreement with frequencies reported in the literature, which range between 34% and 69% (2,6,13,37).

Lee et al (9) have studied the prevalence and distribution of *H. pylori* in patients who had undergone peptic ulcer surgery (partial gastrectomy, vagotomy with drainage), and have found that 49% of patients, in the partial gastrectomy group and 67% in the vagotomy group were *H. pylori* positive.

Sheu et al (29) found *H. pylori* infection in 52.3% of patients who had undergone partial gastrectomy for peptic ulcer, which was lower compared with the dyspeptic control group (80%). There was a trend for the presence of *H. pylori* in the remnant stomach to decrease with increasing time elapsed after surgery.

Studies on the prevalence of *H. pylori* infection in patients with Roux - en-Y anastomosis have given conflicted results (15, 19,20). Thus, Rieu et al (26) showed that Roux-en-Y reconstruction abolishes the enterogastric reflux, while Lamers et al (8) have found all preoperatively *H. pylori* positive to have *H. pylori* infection of the gastric stump after a Roux-en-Y reconstruction. O'Connor et al (19) have also found recolonization with *H. pylori* in patients with partial gastrectomy for peptic ulcer reoperated with Roux-en-Y reconstruction.

Concerning the *H. pylori* status after vagotomy, there are also some conflicting results. Thus, Künzle et al (7) analyzed 41 patients submitted to surgery (31 to highly selective vagotomy, and 10 to truncal or selective vagotomy plus gastroduodenal drainage) after a mean of 8.4 years, and found 40 of them to be *H. pylori* positive by histology and rapid urease test. Peetsalu et al (21), O'Connor et al (19), Sito et al (30), Loffeld et al (12), and Martin et al (17) have reported a prevalence of *H. pylori* infection after vagotomy to be in a range of 85% to 100%. Unlike these studies, we have found only 64.7% of patients who had previous vagotomy to be infected by *H. pylori*; this is in accordance with the results of the study published by Lee et al (9) and may be explained partly by the fact that in both studies all patients had total vagotomy with pyloroplasty which is followed by more complete acid reduction and bile reflux than in cases of highly selective vagotomy included in other studies. Both bile reflux and complete acid reduction affect the colonization of *H. pylori* in such patients.

Histological examination of the gastric mucosal biopsy specimen is considered to be the gold standard for the diagnosis of *H. pylori* infection if Warthin-Starry dye is performed. We found no statistically significant differences between the two biopsy sites, although the optimal site (at least after BII partial gastrectomy) seems to be the corpus; our findings confirmed those of Schilling et al (28), Loffeld et al (12), and Leung et al (11).

In conclusion, the ^{13}C-UBT is not sensitive test for detecting *H. pylori* infection after gastric surgery for peptic ulcer disease. Histologic examination of biopsy specimen has a higher sensitivity in such patients.

REFERENCES

1. Bahnacy A., Kupcsulik P., Eles Z., Flautner L., Occurrence and significance of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery, *Acta Chir Hung* 1995-1996, 35, 201-207.

2. Boixeda D., Gisbert J.P., de Rafael L., Redondo C., San Roman A.L., Martin de Argila C., Cano A., Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastrectomy and vagotomy, *Rev Clin Esp,* 1995,195 (11), 757-760.
3. Braden B., DuanL.P., Caspary W.F., Lembcke B., More convenient 13C-urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, *Z Gastroenterol*, 1994, 32, 198-202.
4. Cutler A.F., Havstad S., Ma C.K., Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Schubert T.T, Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *H. pylori* infection, *Gastroenterology* , 1995,6, 136-141.
5. Hosking S.W., Ling T.K.W., Chung S.C.S., Duodenal ulcer healing by eradication of Helicobacter pylori without anti-acid treatment. Randomized controlled trial, *Lancet,* 1994, 343, 508.
6. Janisch H-D., Witzel L., Niedobitek F., Klein M., Thies P., Campylobacter pylori in the operated stomach and its relationship to symptoms in these patients, in : *Gastroduodenal pathology and Campylobacter pylori*, Megraud F., Lamouliatte H. eds., Ed. Elsevier Science Publishers BV, 1989, 517-519.
7. Kunzle J.E., Modena J.L., Zilotto Jr .A., Mendez J.A., *Helicobacter pylori* after gastric surgery for duodenal ulcer, *Hepatogastroenterology,* 1997, 44, 599-603.
8. Lamers C.B.H.W., Rieu P.N.M.A., Veenendaal R.A., van Dujin W., Offerhaus G.J.A., Joosten H.J.M., Pena A.S., Effect of partial gastrectomy on serum anti *Helicobacter pylori* immunoglobulins in peptic ulcer patients, *Dig Dis Sci,* 1991, 36, 1697-1701.
9. Lee Y.T., Joseph J., Sung, Y., Choi C.L., Chan L.K.F., Enders K., Jessica Y.L., Ching B., Leung W.K., Chung S.C., Ulcer Recurrence After Gastric Surgery. Is *Helicobacter pylori* the Culprit?, *Am J Gastroenterol,* 1998, 93, 6, 928-931.
10. Leivonen M., Nordling S., Haglund C., The Course of Helicobacter pylori Infection after Partial Gastrectomy for Peptic Ulcer Diseas,. *Hepato-Gastroenterology,* 1998, 45, 587-591.
11. Leung W.K., Lee Y.T., Choi C.L., Chan F.K.L., Ching & Sung J.J.Y. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection after Gastric Surgery for Peptic Ulcer, Is the Rapid Urease Test Useful?, *Scand J Gastroenterol,* 1998, 33, 586-589.
12. Loffeld R.J., Loffeld B.C., Arends J.W., Retrospective study of Campylobacter-like organism in patients undergoing partial gastrectomy, *J. Clin Pathol*, 1988, 41, 1313-1315.
13. Loffeld R.J.L.F., Loffeld B.C.A.J., Arends J.W., Flendrig J.A., van Spreeuwel J.P., The fate of Campylobacter pylori after partial gastrectomy. Does C, pylori have a role after surgery. A retrospective study, in : *Gastroduodenal pathology and Campylobacter pylori*, Megraud F., Lamouliatte H. eds., Ed. Elsevier Science Publishers BV, 1989, 521-523.
14. Logan R.P.H., Dill S., Eckhart Bauer F., Walker M.M., Hierschl A.M., Gummett P.A., The European 13C-urea breath tests for the detection of the Helicobacter pylori infection, *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 1991, 3, 905-911.
15. Lotterer E., Ludtke F.E., Tegeler R., Lepsien G., Bauer F.E, The ^{13}C-urea breath test - detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy, *Z Gastroenterol* ,1993, 31, 115-119.
16. Marshal B.J., *Helicobacter pylori*, *Am J Gastroenterol*, 1994, 89 (suppl), 116-128.
17. Martin I.G., Diament R.H., Dixon M.F., *Helicobacter pylori* and recurrent ulceration after highly selective vagotomy, *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 1995, 7, 207-209.
18. O'Connor H.J., Axon A.T.R., Campylobacter pylori, gastric ulceration and the postoperative stomach, in : *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*, Rathbone B.J., Heatley R.V. eds., Ed. Blackwell Scientific, Oxford, 1989,125-138.
19. O'Connor H.J., Wyatt J.I., Ward D.C., Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on Campylobacter pyloridis, *Lancet,* 1986, ii, 1178-1181.
20. Offerhaus G.J.A., Rieu P.N.M.A., Jansen J.B.M.J., Joosten H.J.M., Lamers C.B.H.W., Prospective comparative study of the influence of postoperative bile reflux on gastric mucosal histology and *Campylobacter pylori* infection, *Gut,* 1989, 30, 1552-1557.

21. Peetsalu A., Maaroos H.I., Sipponen P. et al., Long - term effect of vagotomy on gastric mucosa and Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients, *Scand. J. Gastroenterol*, 1991, 26 (suppl 186), 77-83.
22. Perri F., Festa V., Clemente R., Quitadamo M., Andriulli A., Methodological problems and pitfalls of urea breath test, *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 30 (suppl 3), S315-319.
23. Raedsch R., Pohl S., Plachky J., Stiehl A., Kommerell B., The growth of Campylobacter pylori is inhibited by intragastric bile acids, in: *Gastroduodenal pathology and Campylobacter pylori*, Megraud F., Lamouliatte H. eds., Ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1989, 409-412.
24. Rauws EAJ, Tytgat G.N.J., Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori, *Lancet*, 1990, 335, 1233-1235.
25. Redis R., Bratu A., Redis D., Cozlea L., Mocan S., The Significance of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Gastric Resection, *Rom J Gastroenterol*, 2000, 9 (3), 177-180.
26. Rieu, P.N.M.A., Jansen J.B.M.I., Biemod I., Offerhaus G.J.A., Joosten H.J.M., Lamers C.B.H.W, Short-term results of gastrectomy with Roux-en-Y or Billroth II anastomosis for peptic ulcer. A prospective comparative study, *Hepato-Gastroenterol*, 1992, 39, 22-26.
27. Rino Y., Imada T., Shiozawa M., Saeki H., Kabara T., Tanaka J., Amano T., Kondo J., *Helicobacter pylori* of remnant stomach and optimal dose of amoxicillin eradicating Helicobacter pylori, *Hepato-Gastroenterology*, 2000, 47 (32), 567-570.
28. Schiling D., Jokobs, Peitz U., Sulliga M., Stolte M., Riemann, Labenz J. Diagnostic Accuracy of ^{13}C-Urea Breath Test in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Partial Gastric Resection due to Peptic Ulcer Disease, *Digestion*, 2001, 63, 8-13.
29. Sheu B.S.., Lee S.C., Lin P.W., Wang S.T., Chang Y.C., Yang H.B., Chuang C.H., Lin X.Z., Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect *Helicobacter pylori* after gastrectomy, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2000, 51 (6), 670-675.
30. Sito E., Konturek P.C., Konturek S.J., Bielanski W., Stachura J., *Helicobacter pylori* infection after gastrectomy and vagotomy in duodenal ulcer patients, *J. Physiol Pharmacol*, 1996, 47, 229-237.
31. Stan M., Malgarinos G., Stanciu O.G., Miulescu D., Rădulescu D., *Helicobacter pylori* infection in patients with operatetd stomach, *Arch Hellenic Med*, 1998, 15, (suppl. A), 264.
32. Sung J.J.Y., Chung S.C.S., Ling T.K.W., Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*, *N Engl J Med*, 1995, 332, 139.
33. Thijs J.C., van Zwet A.A., Thijs W.J., Oey H.B., Karrenbeld A., Stellarrd F., Diagnostic tests for *Helicobacter pylori*. A prospective evaluation of their accuracy without selecting a single test as the gold standard, *Am J Gastroenterol*, 1996, 91, 2125-2129.
34. Tompkins DS, West AP, Campylobacter pylori, acid and bile, *J Clin Pathol*, 1987, 40, 1387.
35. Triantafillidis J.K., Manioudaki H., Parasi A., Govosdis V., Cheracakis P., Barbatzsas Ch., Belesi Ch., Sotiriou H., Dysplasia and ploidy of the gastric mucosa of patients operated on for benign stomach disorders: The role of *Helicobacter pylori* infection, *Hellenic J Gastroenterol*, 1999; 12: 43-48.
36. Van der Hulst R.W.M., Tytgat G.N.J., *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease, *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31 (suppl 220), 10-18.
37. Wirth H.P., Scheiwiller A., Flury R., Casanova C., Muller A., Hoffmann R., Ammann R., Altorfer J., *Helicobacter pylori* colonization of the gastric remnant following partial resection, *Schweiz Med Wochenschr*, 1992, 122 (2-6), 1015-1018.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ REFLUXUL GASTRO-ESOFAGIAN

Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

FACTORS THAT CONTRIBUTE TO GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (Abstract): Gastroesophageal reflux disease (GERD) is known as a multifactorial determined disease. Among the factors that influence the occurrence of gastroesophageal reflux (GER), we were interested in those factors that may contribute to GERD and are related to dietary and lifestyle choices, personal habits and medications (the use of alcohol, cigarettes, certain foods, medication like non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAID$_s$, pregnancy). The vast majority of studies show controversial data about these factors. The present study focused on the following factors: age and gender; smoking, use of alcohol and coffee; use of NSAID$_s$; pregnancy. Based on the results of the study, *age*, *pregnancy* and *chronic use of NSAID$_s$* showed a clear role in precipitating GERD. Smoking may be related to GERD complications, while the use of alcohol and coffee does not have a clear contribution to GER. **Key words**: GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, AGE, PREGNANCY, NSAID$_s$

Cu privire la etiopatogeneza bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), mecanismele fiziopatologice de bază au fost studiate şi intervenţia lor, clarificată (1). Referitor la factorii care influenţează refluxul gastro-esofagian (RGE), studiile din ultimii ani aduc dovezi contradictorii (4), ceea ce a determinat interesul pentru evaluarea lor, în scopul obţinerii unor date de actualitate.

Care sunt factorii evaluaţi în studiul prezent? Aceşti factori aparţin comportamentului individual (fumat, consum de alcool şi cafea, alte obiceiuri alimentare etc.), antecedentelor personale fiziologice (prezenţa sarcinii sau, din contra, utilizarea contraceptivelor orale) sau patologice (consumul unor anumite grupe de medicamente).

De ce ne interesează cercetarea rolului lor asupra RGE? Cunoscându-le influenţa şi mecanismul de acţiune în boala de reflux, vom putea lua deciziile adecvate, referitoare la terapia medicală a acestei afecţiuni, îndeosebi la acel capitol intitulat „măsuri igienodietetice şi de schimbare a stilului de viaţă".

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru a cerceta prezenţa, implicarea şi rolul posibil al acestor factori în boala de reflux, studiul a fost conceput în două etape distincte.

I. Prima etapă a avut la bază un studiu epidemiologic, realizat prin intermediul unui *chestionar* special conceput, adresat unui grup populaţional din oraşul Iaşi (din populaţia aferentă la două cabinete medicale, 400 persoane au acceptat să răspundă la chestionar). Obiectivele acestei etape au constat în stabilirea loturilor de studiu şi verificarea prevalenţei factorilor mai susamintiţi în aceste loturi.

CHESTIONARUL a cuprins întrebări referitoare la simptomul esenţial al BRGE - *pirozisul* (*arsura retrosternală*), precum şi la toţi factorii de interes pentru studiu: *vârsta* şi *sexul*, *consumul de alcool*, *fumatul*, *consumul de cafea*, folosirea *medicaţiei antiinflamatorii non-steroidiene* (AINS), prezenţa *gravidităţii*.

LOTURILE DE STUDIU au fost următoarele: lotul 1 cu simptome tipice de reflux (PIROZIS), însumând 32 subiecţi, ca şi lotul 2 (martor asimptomatic) totalizând 30 subiecţi, s-au desprins din grupul de 400 persoane, în urma studierii răspunsurilor la chestionar; lotul 3 cu simptomatologie atipică de reflux, cuprinzând 26 subiecţi, a provenit dintre pacienţii adresaţi Clinicii a II-a Medicală de la Clinica ORL, Pneumoftiziologie şi Cardiologică (la care diagnosticul nu a putut fi stabilit sau la care terapia specifică nu a dat rezultate); aceştia au fost diagnosticaţi cu BRGE şi au fost evaluaţi anamnestic cu privire la factorii studiaţi.

II. A doua etapă s-a adresat lotului de persoane cu simptome tipice de reflux (PIROZIS) şi s-a bazat pe analiza prezenţei factorilor respectivi, în relaţie cu datele investigaţiilor paraclinice efectuate acestor pacienţi: endoscopia digestivă superioară (EDS) - leziuni de esofagită peptică; manometria esofagiană - scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI) sub 9 mmHg; pH-metria esofagiană timp de 24 ore - reflux acid, stabilit pe baza scorului DeMeester.

Menţionez că interpretarea rezultatelor ambelor etape ale studiului s-a bazat pe analiza statistică comparativă (Student test), între cele trei loturi de studiu (*lot martor*, *lot cu simptome tipice* şi *lot cu simptome atipice de reflux*), ceea ce a determinat posibile corelaţii între vârstă, ceilalţi factori discutaţi şi datele metodelor specifice de investigaţie.

REZULTATE

A. VÂRSTA

Atât creşterea progresivă a incidenţei RGE din decada a II-a până în decada a VII-a de vârstă (fig. 1), cât şi distribuţia vârstei la cele trei loturi de studiu susţin influenţa acestui factor în boala de reflux.

Pe baza analizei statistice, lotul cu simptome tipice are o vârstă medie semnificativ mai mare atât faţă de lotul martor (tab. I), cât şi faţă de lotul cu simptomatologie atipică (tab. II). Astfel, prezenţa unei simptomatologii tipice de RGE apare în relaţie cu creşterea în vârstă. Pe baza criteriilor endoscopice, progresiunea în vârstă apare ca un factor important de risc, în ceea ce priveşte RGE şi complicaţiile bolii de reflux. Rezultatele manometriei esofagiene au demonstrat că diminuarea motilităţii esofagiene, cu alterarea secundară a clearance-ului esofagian, ar putea explica influenţa acestui factor în boala de reflux.

B. SEXUL

Atât decelarea unor procente apropiate, la cele două sexe, a pacienţilor cu reflux (fig. 2), cât şi distribuţia pe sexe în loturile de studiu, nu susţin un rol clar al acestui factor în BRGE. Rezultatele statistice relevă o distribuţie pe sexe echilibrată la toate cele trei loturi (tab. III). Rezultatele endoscopice au arătat, însă, prevalenţa mai mare a complicaţiilor bolii de reflux (esofagita de reflux, stenoza peptică, metaplazia Barrett) la sexul masculin.

TABELUL I

Diferenţe de vârstă între lotul cu simptomatologie tipică şi lotul martor

Lot 1	Lot 2	P
50.09	39.10	0.001

TABELUL II

Diferenţe de vârstă între lotul cu simptomatologie tipică şi lotul cu simptomatologie atipică

Lot 1	Lot 3	P
50.09	41.15	0.02

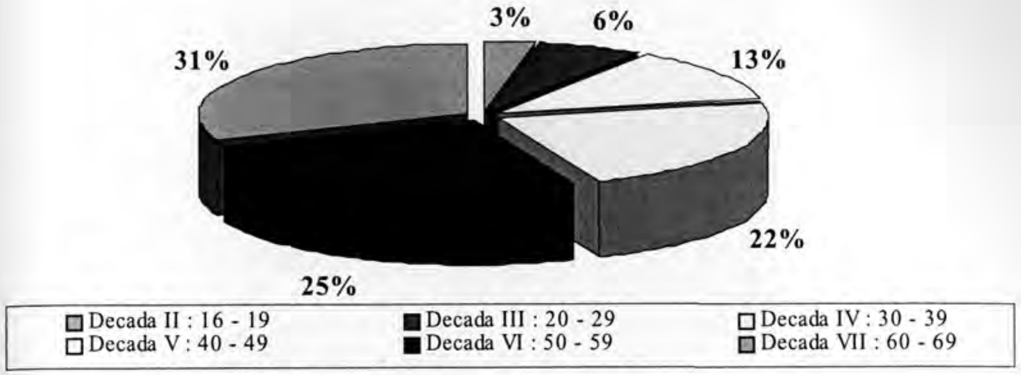


Fig. 1. Repartiţia pe decade de vârstă a subiecţilor cu RGE

TABELUL III

Diferenţe de sex la cele trei loturi

	Bărbaţi		Femei		
	N	%	N	%	P
Lot cu simptome tipice	14	43,75	18	56,25	0.16
Lot martor	16	53,33	14	46,67	0.29
Lot cu simptome atipice	10	38,46	16	61,54	0.051

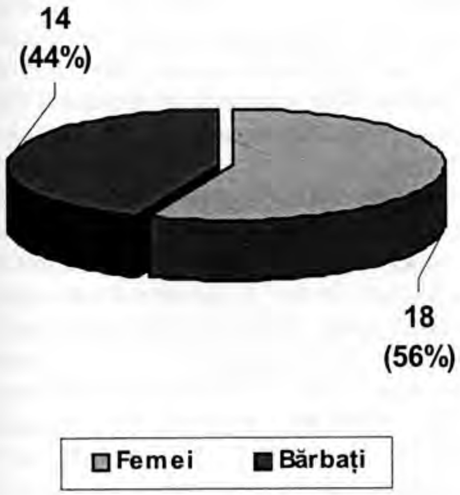


Fig. 2. Repartiţia pe sexe a grupului cu RGE

C. FUMATUL

Deşi în prima parte a studiului, am găsit valori apropiate ale frecvenţei RGE în rândul fumătorilor şi al nefumătorilor (fig. 3), rezultatele endoscopice au evidenţiat prevalenţa mult crescută a fumătorilor în grupul pacienţilor cu complicaţii ale bolii de reflux. În plus, datele manometrice sprijină relaţia fumatului cu scăderea presiunii SEI, ca posibil mecanism al apariţiei RGE.

D. CONSUMUL DE ALCOOL ŞI CAFEA

Referitor la consumul de alcool şi cafea, datele iniţiale, bazate pe calcularea procentelor de consumatori şi neconsumatori, în rândul pacienţilor cu simptomatologie de

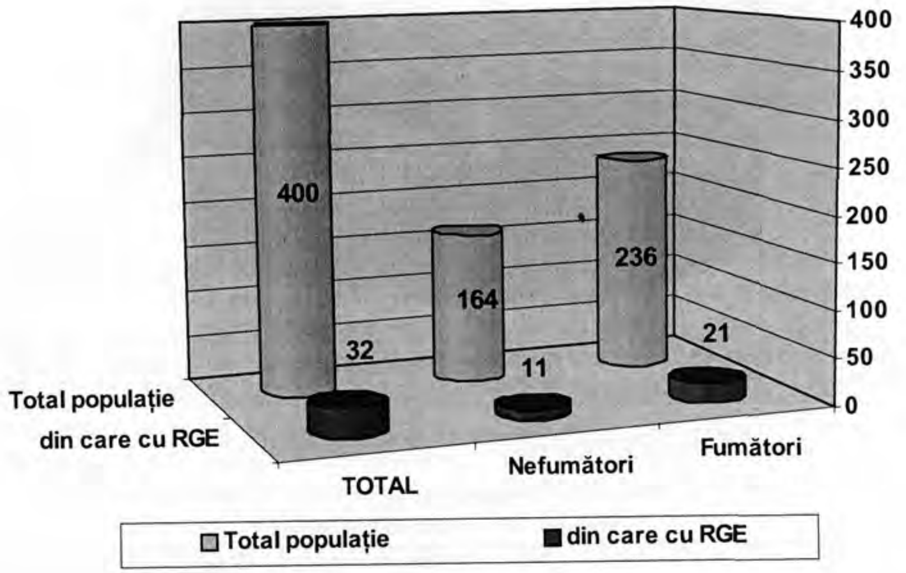


Fig. 3. Prevalenţa RGE la fumători şi la nefumători

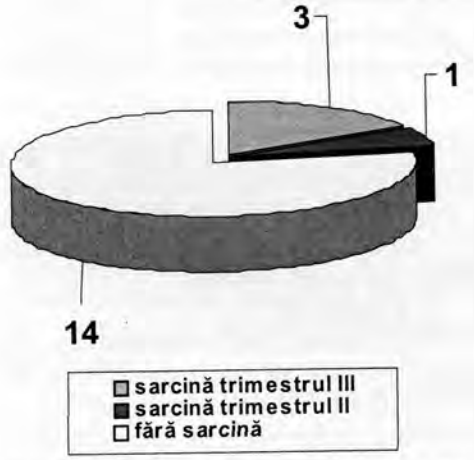


Fig. 4. Prevalenţa sarcinii la femeile cu RGE

reflux, nu susţin un rol clar al acestor factori asupra RGE. În schimb, partea a doua a studiului aduce rezultate contradictorii: prevalenţa crescută a consumatorilor de alcool şi de cafea, în rândul pacienţilor cu leziuni endoscopice de esofagită peptică, precum şi relaţia posibilă dintre alcool şi cafea şi scăderea presiunii SEI.

E. SARCINA

Atât procentul important de gravide cu RGE - 66,7% (fig. 4), cât şi prezenţa sarcinii la un procent mare dintre femeile cu pirozis susţin rolul acestui factor în boala de reflux. pH-metria esofagiană a evidenţiat cele mai importante scoruri de reflux în trimestrul III de sarcină, când factorii hormonali (estro-progestativi) au acţiunea maximă.

F. ANTIINFLAMATORIILE NESTEROIDIENE

Datele iniţiale relevă procentul mare de utilizatori de AINS, în rândul subiecţilor cu RGE - 46,9% (fig. 5). Rezultatele endoscopice sprijină relaţia dintre AINS şi boala de reflux, prin următoarele argumente: dintre consumatorii de AINS, un procent important prezintă leziuni endoscopice de esofagită peptică, iar dintre pacienţii cu complicaţii ale RGE, mulţi sunt utilizatori cronici ai acestei medicaţii.

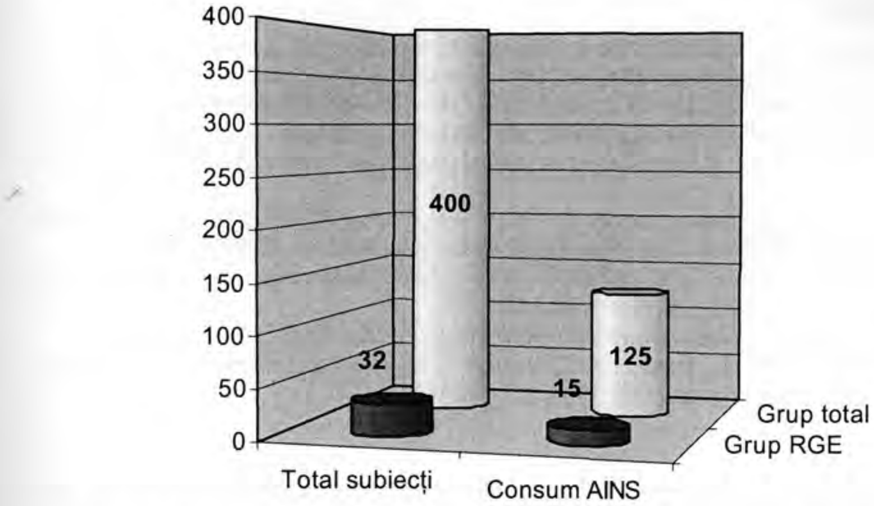


Fig. 5. Frecvenţa consumului de AINS în grupul cu RGE comparativ cu grupul total

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

1. *Vârsta* a fost găsită, în studiul prezent, ca fiind un factor de risc semnificativ în BRGE. Acest fapt este regăsit de altfel, în majoritatea studiilor din literatură, care susţin că atât prevalenţa, cât şi incidenţa RGE cresc odată cu înaintarea în vârstă (1,4).

2. Deşi distribuţia pe sexe s-a dovedit echilibrată, atât în cadrul, cât şi între loturile de studiu, complicaţiile bolii de reflux (esofagita peptică, stenoza esofagiană şi metaplazia Barrett) au fost decelate în proporţie semnificativ mai mare la *sexul masculin*, acesta dovedindu-se un posibil factor de risc pentru BRGE. Rezultatele diferitelor studii sunt contradictorii, majoritatea arătând totuşi, o predominanţă masculină a RGE (1). Se pare că prevalenţa crescută a consumului de alcool şi a fumatului, la sexul masculin, ar contribui, cel puţin în parte, la această repartiţie pe sexe a bolii de reflux (1).

3. Datele iniţiale ale studiului prezent arată predominanţa fumătorilor în rândul subiecţilor cu simptome tipice de reflux, ceea ce se află în concordanţă cu datele studiilor lui Stanciu şi Bennett (6). În plus, rezultatele studiului sprijină relaţia *fumatului* cu scăderea presiunii SEI, mecanism fiziopatologic subliniat în multe din studiile recente (1,3,4). În ceea ce priveşte consumul de alcool şi cafea, datele studiului sunt contradictorii şi nu consider că aceştia pot fi interpretaţi în mod categoric ca factori de risc pentru boala de reflux.

4. Rezultatele studiului prezent, deşi la un număr redus de femei gravide, subliniază rolul categoric al *sarcinii* în favorizarea RGE.

5. De asemenea, consumul cronic de *AINS* s-a detaşat ca factor independent de risc în boala de reflux.

Dacă asocierea dintre AINS şi boala ulceroasă gastro-duodenală este cunoscută de mult timp, rolul acestei medicaţii în apariţia complicaţiilor RGE nu a fost evocat decât de lucrări recente. O parte a acestor studii arată că pacienţii cu stenoză peptică consumă într-o mai mare măsură AINS (1), iar altele sugerează faptul că medicamentele AINS se asociază cu afectarea mucoasei esofagiene, în special la pacienţii cu boală de reflux (2,5,7).

BIBLIOGRAFIE

1. Chollet R., Poynard Th., Epidémiologie et histoire naturelle du reflux gastro-oesophagien et de l'oesophagite. Le reflux gastro-oesophagien. *Cahiers Houdé de gastro-entérologie*, 1999, 6-11.
2. Heller S.R., Fellows I.W., Ogilvie A.L., Atkinson M., Non-steroidal anti-inflammatory drugs and benign oesophageal stricture, *Br Med J*, 1982, 285, 167-168.
3. Kahrilas P.J., Gupta R.R., Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking, *Gut*, 1990, 31, 4-10.
4. Lieberman D., Personal communication. In: *Gastroesophageal Reflux Disease. A Clinician's Guide*. 2nd ed., Gitnick G. eds., Ed. Professional Communications Inc., 2001, 2, 13-14.
5. Sontag S., Schnel T., Mak E. et al., NSAIDs with or without prednisone: bad news for the gut mucosa, *Gastroenterol*, 1989, 96, A483. Abstract.
6. Stanciu C., Bennett J.R., Smoking and gastro-oesophageal reflux, *BMJ*, 1972, 3, 793.
7. Wilkins W.E., Ridley M.G., Pozniak A.L., Benign stricture of the esophagus: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Gut*, 1984, 25, 478-480.

NOUTĂŢI

EVALUAREA DETERMINĂRILOR DE FOTOPLETISMOGRAFIE ESOFAGIANĂ ÎN CHIRURGIA CARDIOTORACICĂ

Traductorii de fotopletismografie plasaţi periferic, la nivel digital, pot prezenta erori de citire a saturaţiei în oxigen (SaO_2) la pacienţi cu perfuzie alterată, cum ar fi cei supuşi *by- pass*-ului cardiac în condiţii de hipotermie. În aceste cazuri, s-a sugerat posibilitatea măsurării la nivel central a SaO_2, din interiorul unui organ cavitar cum este esofagul. Autorii au efectuat un studiu pe 50 de pacienţi supuşi chirurgiei cardio-toracice, la care monitorizarea complexă intraoperatorie a inclus şi culegerea simultana pe două canale a valorilor SaO_2 cu ajutorul unui traductor plasat periferic şi al unuia introdus intraesofagian pe o sonda gastrică 20 French. Monitorizarea SaO_2 s-a efectuat pe parcursul perioadei de stabilitate hemodinamică şi după plasarea liniilor centrale de monitorizare. S-au utilizat sisteme de pulsoximetrie bazate pe reflectanţa fascicolului luminos şi un sistem de analiză a datelor de tip LabView. S-a analizat semnalul fotopletismografic (PPG) esofagian cu amplitudine mare şi valori înalte ale raportului semnal util/zgomot, de la diverse profunzimi al traiectului esofagian. Amplitudinea semnalului PPG cules astfel a fost bine corelată cu valorile obţinute anterior la voluntari sănătosi aflaţi sub anestezie generală. De asemenea, valorile SaO_2 măsurate intraesofagian au fost similare celor obţinute prin măsurarea intraarterială a presiunii partiale a O_2, cu o deviaţie standard a diferenţelor dintre aceste categorii de citiri de 0,02 +/- 0,88%. În plus, s-a observat că determinările intraesofagiene sunt precise în condiţii de perfuzie periferică scăzută, când nu s-au putut efectua înregistrări periferice digitale timp de 10 minute. Aceste rezultate sugerează că aportul arterial la nivelul esofagului este relativ puţin supus vasoconstricţiei şi scăderii amplitudinii semnalului PPG în raport cu zonele periferice (digitale) de efectuare a pulsoximetriei. Se concluzionează că înregistrările PPG intraesofagiene pot fi utile clinic în cazuri de perfuzie periferică scăzută sau la pacienţi aflaţi în situaţii speciale, cum ar fi cei cu arsuri sau leziuni periferice intinse (Kyriacou P.A., Powell S., Langford R.M., Jones D.P., Investigation of oesophageal photopletysmographic signals and blood owygen saturation measurements in cardiothoracic surgery patients, *Physiol Meas*, 2002, 23, 3, 533- 545).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

BENEFICII PE TERMEN SCURT ALE EXERCIŢIULUI FIZIC ÎN RECUPERAREA PACIENŢILOR CU DISFUNCŢIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ ISCHEMICĂ

Magda Mitu[1], F. Mitu[2], G.I. Pandele[2], G. Moraru[2], Cornelia Onofrei[1]
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
1 Clinica a VI-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a VI-a Medicală

SHORT-TERM BENEFITS OF PHYSICAL EXERCISE IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION (Abstract): The **objective** of the study is the assessement of the short-term effects of a supervised physical training upon exercise tolerance at patients with ischemic left ventricular dysfunction. **Methods**. 74 patients (mean age 53.2±10.9 years) with ischemic heart disease (old myocardial infarction, stable angina, ischemic heart failure) were included, after evaluation and conventional medication, in a programme of regular physical exercise, at a level of 60-85% of the maximal cardiac rate achieved at the initial exercise testing. The mean duration of the training was 14±5 days. The ejection fraction (EF) at the echocardiographic examination divided the patients in two groups: group A (n=44) with EF above 45% and group B (n=30) with EF under 45%. **Results**. The rest values of the arterial pressure and cardiac rate lowered at both groups, consequently the rest time-tension index diminished from 9517±1460 to 8438±1140 at group A (p=0.0002) and from 9574±1292 to 8297±1056 at group B (p=0.0009). During the maximal exercise, the systolic arterial pressure lowered from 146±15 to 136±12 mmHg at group A (p=0.001) and from 166±11 to 135±13 mmHg at group B (p=0.05). The duration of the training sessions increased from 13.7±4.7 to 24.3±7.4 min at group A (p=0.0001) and from 13.0±3.6 to 23.1±6.3 min at group B (p=0.0008). Reported to the maximal heart rate at the exercise testing, the training level was constantly maintained at 72.6±12.1% at group A and 75.5±13.2% at group B. There were not significant differences concerning the training parameters between the two groups. **Conclusions**. Physical training improved the exercise tolerance at patients with ischemic left ventricular dysfunction as well as at those with normal ejection fraction by increasing the duration of the exercise abdby lowering the arterial pressure and cardiac rate at rest and at the maximal level. **Key words**: PHYSICAL EXERCISE, ISCHEMIC HEART DISEASE

Abordarea terapeutică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă reprezintă o permanentă provocare pentru clinician. Până recent efortul fizic a fost contraindicat. Totuşi, studiile ultimilor 20 ani arată că exerciţiul fizic regulat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă stabilă clasa a II-a şi a III-a NYHA poate determina ameliorarea toleranţei la efort, a modificărilor musculaturii scheletice, atenuarea hiperactivităţii sistemului nervos simpatic şi îmbunătăţirea calităţii vieţii.

Studiul prezent îşi propune evaluarea beneficiilor antrenamentului fizic dozat, supravegheat, efectuat regulat, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de cauză ischemică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 74 pacienţi cu cardiopatie coronariană incluşi în program de antrenament fizic supravegheat. Pacienţii au fost parte a unui lot de 189 bolnavi cu boală coronariană cronică (infarct miocardic cronic, angină pectorală stabilă, cardiomiopatie ischemică, cardiopatie hipertensivă şi ischemică) şi disfuncţie cardiacă (sistolică şi/sau diastolică). Ceilalţi nu au urmat antrenament fizic regulat, fie datorită coexistenţei unor afecţiuni invalidante (arteriopatie obliterantă aterosclerotică cu claudicaţie pe distanţe mici, sechele de accident vascular cerebral, boală artrozică), fie noncomplianţei la exerciţiu.

Şedinţa de antrenament a fost structurată pe trei etape. Prima reprezintă perioada de încălzire, cu exerciţii respiratorii şi de mobilitate articulară, cu durata de 5 - 10 min. A doua etapă a reprezentat antrenamentul propriu-zis, de induranţă; obiectivul său era atingerea unei frecvenţe cardiace maxime de 60 - 80% din FCmax obţinută la testarea de efort sau la testul de mers 6 minute. La pacienţii cu tulburări regionale de contractilitate şi FE bună (peste 50%) s-a preferat antrenamentul de tip continuu, cu menţinerea unui efort fizic la o frecvenţă maximală de antrenament timp de 10 - 15 min (ex. cicloergometru). Pacienţilor cu simptome de insuficienţă cardiacă şi FE sub 50% li s-a prescris antrenamentul pe intervale, care alterna perioade de efort susţinut de 1 - 2 min cu perioade de exerciţiu uşor, 1 - 2 min, timp de 10 - 15 min. Etapa finală a şedinţei, de revenire, constă din exerciţii uşoare, de tip gimnastică respiratorie. În cursul şedinţelor de antrenament s-au urmărit TA şi FC iniţială, la efortul maxim şi în perioada de revenire, zilnic.

Şedinţele de efort fizic au fost iniţiate numai după obţinerea unui echilibru hemodinamic prin medicaţie adecvată. Scopul antrenamentului a fost de a obţine o mărire a capacităţii de efort în sensul creşterii nivelului de efort maxim şi a duratei acestuia, la acelaşi nivel de efort măsurat prin FCmax şi dublul produs ITT=TASxFC. Şedinţele au fost efectuate timp de 6 - 21 zile, în perioada de spitalizare, cu o medie de 11 ± 8 zile.

În funcţie de FE ca parametru global de apreciere a contractilităţii miocardice, lotul a fost împărţit în grupul A, de 44 bolnavi, cu FE peste 50% şi grupul B, de 30 bolnavi, cu FE sub 50%.

Au fost comparaţi parametrii de efort iniţiali cu cei de la ultimele şedinţe, durata efortului total, cât şi a efortului maxim. Aceiaşi indicatori de efort au fost studiaţi separat, în cadrul fiecărui grup, precum şi între cele două grupe.

REZULTATE

Lotul de 74 pacienţi (62 bărbaţi şi 12 femei) ce a urmat programul de antrenament fizic a avut o vârstă medie de 53,2±10,9 ani, cu limite între 30 - 80 ani, majoritatea aparţinând grupelor 40 - 69 ani (fig. 1).

Din punct de vedere al cardiopatiei, au dominat bolnavii cu infarct miocardic cronic (52p - 70,2%) (tab. I). În programul de antrenament au intrat 10 bolnavi cu PTCA şi 4 cu by-pass aorto-coronarian, precum şi 5 pacienţi cu fibrilaţie atrială cronică.

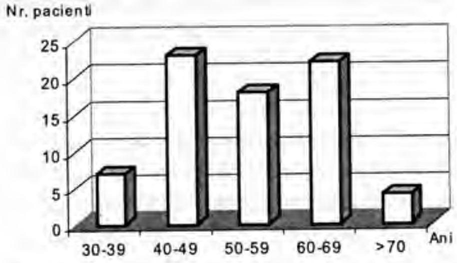


Fig. 1. Repartiţia pe grupe de vârstă a lotului care a urmat antrenament fizic

TABELUL I

Diagnosticul cardiopatiei coronariene la lotul studiat

Diagnostic	Nr. pacienţi	%
Infarct miocardic	52	70,2
Angină pectorală	10	13,5
Cardiomiopatie ischemică	5	6,8
Cardiomiopatie hipertensivă şi ischemică	7	9,5

TABELUL II

Evoluţia globală a parametrilor de antrenament

Parametru	Repaus			Efort maxim			Revenire		
	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P
TAS (mmHg)	125 ± 13	118 ± 14	0,0009	154 ± 71	136 ± 12	0,03	120 ± 11	116 ± 10	0,02
TAD (mmHg)	76 ± 9	73 ± 10	0,02	84 ± 8	81 ± 7	0,003	76 ± 9	72 ± 8	0,02
FC (bătăi/min)	76 ± 7	71 ± 5	0,0002	101 ± 11	99 ± 11	NS	78 ± 7	75 ± 7	0,02
ITT (TASxFC)	9540±1384	8379±1101	0,0006	15531±7416	13404±2080	0,01	9427±1506	8674±1619	0,004
%Fcmax la TE				73,9 ± 12,5	73,3 ± 11,4	NS			

Examinarea ecocardiografică a determinat departajarea pacienţilor în cele două grupe: grupul A (n=43) cu fracţie de ejecţie peste 50% şi grupul B (n=31) cu FE sub 50%.

Cei 74 pacienţi ai grupelor A şi B au plecat de la valori medii de repaus ale TAS de 125 ± 13 mmHg în primele şedinţe, pentru ca la finalul perioadei de antrenament să ajungă la valori semnificativ mai mici (118 ± 14 mmHg, p=0,0009). O evoluţie similară se constată şi la urmărirea TAD şi mai ales a FC, rezultatul fiind o scădere a indicelui tensiune-timp (ITT) semnificativă (tab. II).

La finalul perioadei de efort maxim din cursul şedinţelor de antrenament, curba evoluţiei TAS şi TAD relevă aceeaşi diminuare (tab. II). FC la efortul de vârf nu variază semnificativ, dat fiind obiectivul efortului, de a menţine o frecvenţă maximală relativ constantă. Acest lucru s-a realizat prin creşterea treptată a intensităţii exerciţiilor, de exemplu prin creşterea încărcăturii mecanice la bicicleta ergometrică sau prin alergare în ritm mai susţinut. FCmax de antrenament a fost în medie de 74% din valoarea maximă obţinută la testarea de efort sau la testul de mers 6 minute (cu variaţii între 60 - 80%). Totuşi, datorită diminuării TAS la efortul de vârf, ITT a scăzut semnificativ (tab. II), explicaţia fiind ameliorarea capacităţii de efort în sensul efectuării unui efort mai intens cu consum energetic mai mic.

În perioada de recuperare se constată aceeaşi dinamică a parametrilor (tab. II). Durata totală a şedinţei de antrenament creşte progresiv şi semnificativ, de la 13,4±4,3 min la 23,9±6,9 min (p=0,0008), cu 78,3% din valoarea iniţială. Creşterea se datorează cu precădere măririi duratei

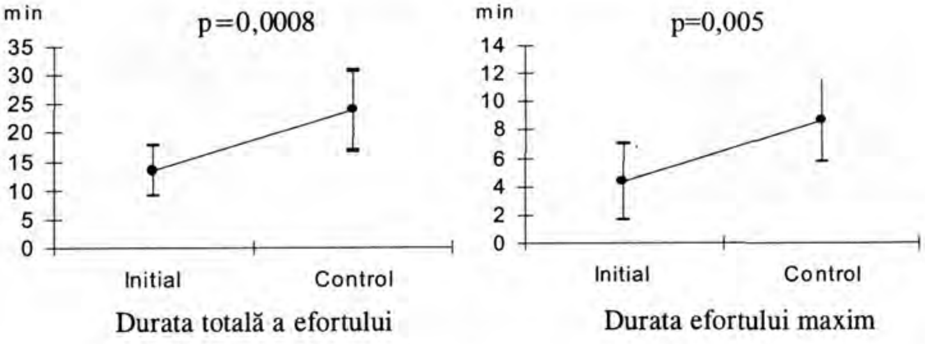


Fig. 2. Evoluţia duratei şedinţelor de antrenament

TABELUL III

Evoluţia parametrilor de antrenament la grupul A

Parametru	Repaus			Efort maxim			Revenire		
	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P
TAS (mmHg)	125 ± 14	118 ± 14	0,01	146 ± 15	136 ± 12	0,001	119 ± 11	115 ± 9	NS
TAD (mmHg)	78 ± 11	74 ± 11	NS	85 ± 8	80 ± 7	0,001	75 ± 11	72 ± 7	NS
FC (bătăi/min)	76 ± 8	71 ± 5	0,001	100 ± 9	98 ± 9	NS	78 ± 7	76 ± 6	NS
ITT (TASxFC)	9517±1460	8438±1140	0,0002	14559±2019	13313±1564	0,001	9333±1241	8573±1673	0,01
%Fcmax la TE				72,6 ± 12,1	72,6 ± 12,0	NS			

TABELUL IV

Evoluţia parametrilor de antrenament la grupul B

Parametru	Repaus			Efort maxim			Revenire		
	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P
TAS (mmHg)	125 ± 11	118 ± 13	0,01	166 ± 11	135 ± 13	0,05	121 ± 12	117 ± 12	NS
TAD (mmHg)	75 ± 7	71 ± 8	NS	84 ± 8	81 ± 6	NS	76 ± 8	73 ± 8	NS
FC (bătăi/min)	76 ± 7	71 ± 5	0,0003	102 ± 13	100 ± 14	NS	78 ± 9	75 ± 8	NS
ITT (TAŞxFC)	9574±1292	8297±1056	0,0009	16924±1127	13535±2717	NS	9561±1837	8818±1555	NS
%Fcmax la TE				75,5 ± 13,2	74,2 ± 10,8	NS			

perioadei de efort maxim, de la 4,3±2,7 min la 8,6±2,9 min (p=0,0054), care se dublează (Fig. 2).

Analiza parametrilor de antrenament la grupul A (FE peste 50%) arată o evoluţie a TAS similară lotului de antrenament; valoarea TAD a prezentat aceeaşi tendinţă de scădere, deşi diferenţa nu a avut semnificaţie statistică. FC de repaus a scăzut însă semnificativ la sfârşitul duratei de antrenament, rezultând o ameliorare importantă a dublului produs (tab. III).

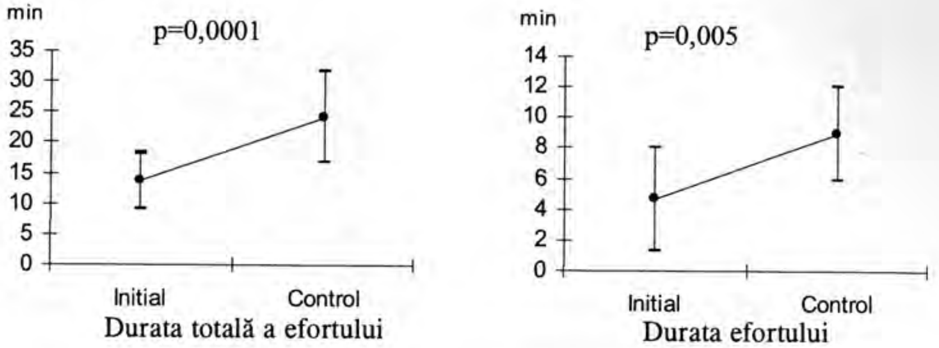


Fig. 3. Evoluţia duratei şedinţelor de antrenament la grupul A

Exerciţiul fizic a determinat scăderea parametrilor la efortul maxim; FC la efortul maxim a fost relativ constantă, conform obiectivului de menţinere a ei la valori submaximale faţă de testarea de efort iniţială (tab. III). Durata şedinţelor de antrenament a crescut de aceeaşi manieră, de la 13,7±4,7 min la 24,3±7,4 min, p= 0,0001; creşterea a fost preponderent pe seama duratei efortului maxim (de la 4,6 ± 3,4 la 9 ± 3,1 min, p=0,005) (fig. 3).

Studiul evoluţiei indicatorilor de antrenament la grupul B (FE sub 50%) arată aceeaşi tendinţă de scădere, cu mici diferenţe.

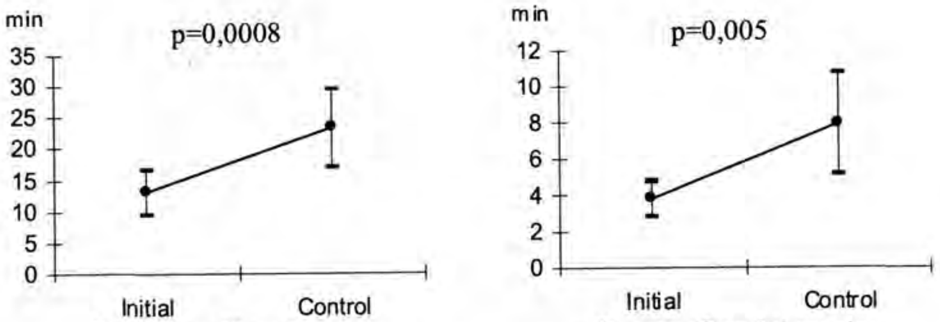
În repaus, valoarea TAS şi FC diminuă semnificativ; TAD scade, însă la limita de semnificaţie, rezultatul fiind totuşi o scădere a ITT (tab. IV).

În perioada efortului de vârf se remarcă valori TA mai mici la finalul perioadei de antrenament; diferenţa nu are totuşi semnificaţie statistică. O explicaţie ar fi numărul mai mic de pacienţi ai grupului. Cum FC la efortul de vârf a fost relativ constantă pe parcurs, diminuarea dublului produs nu a avut semnificaţie statistică (tab. IV). În perioada de revenire se remarcă tendinţa de ameliorare a TA şi FC, dar analiza statistică nu relevă diferenţe semnificative în dinamică (tab. IV). Durata şedinţelor de antrenament s-a ameliorat însă important, de la 13±3,6 la 23,1±6,3 min (p=0,0008), iar durata efortului de vârf de la 3,8±1 la 7,9±2,8 min (p=0,005) (fig. 4).

Analiza modificărilor indicatorilor hemodinamici urmăriţi în cursul şedinţelor de antrenament fizic arată ameliorarea lor evidentă, atât la grupul cu FE normală, cât şi la cel cu insuficienţă cardiacă. Comparaţia fiecăruia dintre aceşti indicatori, între cele două grupe, relevă valori asemănătoare, atât la începutul programului de antrenament, cât şi la finalul acestuia, fără diferenţe evidente între ele. Astfel, bolnavii grupelor A şi B pleacă de la valori similare ale TA şi FC, realizează nivele de efort maxim la consum energetic apropiat (grupul cu FE sub 50% prezentând un ITT ceva mai scăzut), iar în perioada de revenire aceşti parametri sunt de asemenea apropiaţi. Se poate spune că evoluţia celor două grupe în cursul perioadei de antrenament a fost similară (tab. II).

În repaus, valoarea TAS şi FC diminuă semnificativ; TAD scade, însă la limita de semnificaţie, rezultatul fiind totuşi o scădere a ITT (tab.IV).

În perioada efortului de vârf se remarcă valori TA mai mici la finalul perioadei de antrenament; diferenţa nu are totuşi semnificaţie statistică. O explicaţie ar fi numărul



Durata totală a efortului

Durata efortului maxim

Fig. 4. Evoluţia duratei şedinţelor de antrenament la grupul B

mai mic de pacienţi ai grupului. Cum FC la efortul de vârf a fost relativ constantă pe parcurs, diminuarea dublului produs nu a avut semnificaţie statistică (tab. IV). În perioada de revenire se remarcă tendinţa de ameliorare a TA şi FC, dar analiza statistică nu relevă diferenţe semnificative în dinamică (tab. IV).

Durata şedinţelor de antrenament s-a ameliorat însă important, de la 13±3,6 la 23,1±6,3 min (p=0,0008), iar durata efortului de vârf de la 3,8±1 la 7,9±2,8 min (p=0,005) (fig. 4).

Analiza modificărilor indicatorilor hemodinamici urmăriţi în cursul şedinţelor de antrenament fizic arată ameliorarea lor evidentă atât la grupul cu FE normală, cât şi la cel cu insuficienţă cardiacă. Comparaţia fiecăruia dintre aceşti indicatori, între cele două grupe, relevă valori asemănătoare, atât la începutul programului de antrenament, cât şi la finalul acestuia, fără diferenţe evidente între ele. Astfel, bolnavii grupelor A şi B pleacă de la valori similare ale TA şi FC, realizează nivele de efort maxim la consum energetic apropiat (grupul cu FE sub 50% prezentând un ITT ceva mai scăzut), iar în perioada de revenire aceşti parametri sunt de asemenea apropiaţi. Se poate spune că evoluţia celor două grupe în cursul perioadei de antrenament a fost similară (tab. II).

La finalul şedinţelor de antrenament, pacienţii au fost rugaţi să îşi autoaprecieze starea lor de sănătate. Toţi au declarat o diminuare a dispneii în sensul apariţiei la eforturi mai mari, o ameliorare a condiţiei fizice şi a stării psihice.

DISCUŢII

Studiile asupra potenţialelor beneficii ale antrenamentului fizic în insuficienţa cardiacă au pornit de la efectele pozitive asupra capacităţii de efort, prin ameliorarea fluxului sanguin la nivelul musculaturii scheletice şi prin influenţarea sistemului nervos vegetativ în sensul creşterii tonusului vagal. Efortul fizic de intensitate moderată nu afectează în mod negativ funcţia ventriculară stângă (1).

Evoluţia bolnavilor în cadrul şedinţelor de antrenament a fost foarte bună. În primul rând, efortul a fost foarte bine tolerat, fără apariţia efectelor secundare, de tip ischemic sau aritmic. Funcţia cardiacă nu a fost afectată în mod negativ. În al doilea rând, diminuarea importantă a TA şi FC, atât la repaus, cât şi la efortul de vârf, indică o mai bună adaptare la efort în sensul creşterii capacităţii de efort şi scăderii consumului energetic la nivele similare de efort, prin ameliorarea mecanismelor periferice adaptative. În al treilea rând, scăderea FC şi a valorilor TA sunt o măsură indirectă a diminuării dominanţei sistemului nervos simpatic şi creşterii tonusului vagal, a scăderii catecolaminelor serice. Totodată a crescut variabilitatea FC în sensul diminuării ei în repaus şi creşterii mai lente la nivele mai mari de efort.

Ameliorarea mecanismelor periferice şi a condiţiei fizice a permis şi mărirea duratei efortului fizic, evidenţiată prin creşterea atât a duratei totale a şedinţei de antrenament, cât şi a duratei efortului maxim, aproape până la dublarea timpului de efort, în intervalul mediu de antrenament de 11 ± 8 zile. Acest câştig evident în condiţia fizică este explicat de mai mulţi factori: ameliorarea condiţiei hemodinamice prin medicaţie şi a mecanismelor periferice prin antrenament fizic, iar pe de altă parte este determinat şi de gradul de decondiţionare fizică anterioară prin repaus prelungit sau limitarea efortului impusă de simptome.

Ameliorarea capacităţii de efort a fost evidenţiată şi în alte studii (2,3,4) efectuate pe bolnavi cu insuficienţă cardiacă severă care aveau indicaţie de transplant cardiac. Exerciţiul fizic efectuat regulat, tip antrenament pe intervale, a fost foarte bine tolerat şi a determinat o creştere a distanţei de mers sau a duratei efortului fizic. Mai mult, acest beneficiu a fost cu atât mai evident cu cât pacienţii erau mai decondiţionaţi fizic iniţial.

Beneficiul antrenamentului fizic se constată la toţi pacienţii, indiferent de severitatea afectării cardiace, rezultatele fiind similare atât la bolnavii cu fracţie de ejecţie bună, cât şi la cei cu diminuarea ei. De aici rezultă necesitatea efectuării efortului fizic bine dozat şi supravegheat la toţi bolnavii care au această indicaţie, practic la pacienţii cu disfuncţie cardiacă cu risc aritmic sau ischemic mic sau moderat, echilibraţi hemodinamic prin regim şi medicaţie adecvată.

Odată iniţiată reabilitarea, inclusiv prin exerciţiu fizic dozat, este bine să fie continuată, căci beneficiile obţinute se pierd în interval de câteva săptămâni dacă se abandonează programul (5).

O problemă importantă rămâne indicaţia de antrenament. Din structura lotului se relevă preponderenţa pacienţilor cu infarct miocardic cronic, grupă la care prescrierea exerciţiului fizic este unanim acceptată. Cum tot mai multe studii au demonstrat eficacitatea antrenamentului la pacienţi cu insuficienţă cardiacă, inclusiv severă (şi în perioada pre-transplant cardiac), este de dorit ca indicaţia de efort fizic dozat să se extindă la cât mai multe categorii de bolnavi cu disfuncţie cardiacă, inclusiv cardiomiopatie ischemică, fibrilaţie atrială cronică, post PTCA şi post by-pass aorto-coronarian. Desigur, prescrierea efortului şi iniţierea sa trebuie efectuate individualizat, după stabilizarea bolnavului prin medicaţie.

CONCLUZII

Exerciţiul fizic supravegheat, de intensitate moderată, este recomandat şi are efecte benefice la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă ischemică. Efortul fizic trebuie dozat, la intensitate de 60 - 80% din nivelul maxim obţinut la testarea de efort limitată de simptome şi sub pragul apariţiei simptomelor cardiace. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi capacitate de efort limitată se preferă antrenamentul pe intervale celui de tip continuu.

Beneficiile efortului sunt evidente, manifestate prin scăderea valorilor tensionale şi frecvenţei cardiace în repaus şi la efortul de vârf, cu diminuarea indicelui tensiune-timp la nivele de efort similare, creşterea variabilităţii frecvenţei cardiace, precum şi creşterea duratei efortului. Toate aceste mecanisme conduc la îmbunătăţirea capacităţii de efort, fără alterarea performanţei cardiace. Intensitatea efortului trebuie mărită treptat, în mod supravegheat şi individualizat, în funcţie de toleranţa individuală.

BIBLIOGRAFIE

1. McKelvie R.S., Teo K.K., Mc Cartney N., Effects of exercise training in patients with congestive heart failure : a critical review, *J A C C*, 1995, 789-796.
2. Meyer K., Gornandt L., Schwaibold M., Westbrook S., Hajric R., Peters K., Beneke R., Schnellbacher K., Roskamm H., Predictors of response to exercise training in severe chronic congestive heart failure, *Am J Cardiol*, 1997, 80, 56-60.
3. Meyer K., Peters K., Roskamm H., Improvement of aerobic capacity in chronic congestive heart failure. Which training method is appropriate?, *Z Kardiol*, 1998, 87, 8-14.
4. Meyer K., Schwaibold M., Westbrook S., Beneke R., Hajric R., Lehmann M., Roskamm H., Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure, *Am Heart J*, 1997, 133, 447-453.
5. Taylor A., Physiological response to a short period of exercise training at patients with chronic heart failure, *Physiother Res Int*, 1999, 4, 237-249.

NOUTĂŢI

NUTRIŢIA ŞI RELAŢIA CU MORTALITATEA LA PACIENŢII HEMODIALIZAŢI

Statusul nutriţional este în strânsă relaţie cu prognosticul vital pe termen lung al pacienţilor cu hemodializă cronică. Autorii au analizat valorile predictive independente ale unor indicatori nutriţionali uşor de măsurat, incluzând modificarea aprecierii subiective globale (mSGA),Indexul de masă corporală (BMI), nivelul seric al albuminei, al creatininei, rata normalizată a catabolismului proteic (nPCR),bicarbonat seric, numărul de limfocite şi de neutrofile, folosind măsurători la momentul iniţial (bazal) şi după 6 luni de urmărire. Studiul a fost aplicat la un lot de 7719 pacienţi adulţi trataţi cu hemodializă, înscrişi în *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), un studiu prospectiv, randomizat. S-a utilizat regresia Cox pentru a estima riscul relativ al mortalităţii asociat cu modificările în măsurătorile practicate la momentul bazal şi la 6 luni interval. Fiecare analiză a fost ajustată pentru vârstă, sex, rasă şi pentru 15 stări comorbide asociate. Valorile joase ale măsurătorilor, la momentul bazal, pentru mSGA, BMI, albumine, creatinină şi număr de limfocite, a fost asociat cu un risc de mortalitate semnificativ crescut. Pe parcursul a 6 luni de urmărire, descreşterea BMI, a albuminelor serice şi a creatininei serice au fost, de asemenea, asociat cu un risc de mortalitate crescut. În egală măsură, un număr crescut de neutrofile la momentul bazal, precum şi la 6 luni de urmărire, creşte riscul de mortalitate. Studiul confirmă că unii indicatori de evaluare nutriţională au rol predictiv pentru mortalitate în rândul pacienţilor hemodializaţi şi modificările în valorile acestor parametri, după 6 luni de urmărire, pot furniza indicaţii prognostice. Intervenţia pentru a modifica aceşti indicatori ai statusului nutriţional poate avea un puternic impact asupra supravieţuirii bolnavilor hemodializaţă cronic. (Pifer T.B., McCullough K.P., Port F.K., Goodkin D.A., Maroni B.J., Held P.J., Young E.W., Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators : DOPPS, *Kidney Int*, 2002, 62 (6), 2238-2245).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

STUDIU DESCRIPTIV ASUPRA UNOR FACTORI DE RISC IMPLICAŢI ÎN MOARTEA SUBITĂ CARDIACĂ

Doina Azoicăi[1], Doina Butcovan[2], Cleopatra Borza[2], A Ivan[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Epidemiologie
2 Disciplina Morfopatologie

DESCRIPTIVE STUDY OF SOME RISK FACTORS INVOLVED IN SUDDEN CARDIAC DEATH (Abstract) : The aim of the study was to evaluate the risk factors involved in sudden cardiac death, one of the most frequent cause of sudden death. Materials and methods : there were studied 25 cases of sudden cardiac deaths registered at Nr 1 Hospital - Iasi, in the period 1996-1998, at which the frequency of the epidemiological factors and of the cardiac risk factors in the producing of the sudden cardiac deaths were statistical analysed. Results and discussions : The study evidentiated the presence of some important risk factors for sudden cardiac death, such as : smocking (20 cases), cardiac histories (20 cases), sedentarism (11 cases), obesity (7 cases). Their knoledge becomes important in monitoring of the risk patients. Conclusions : The study reveals the increasing frequency of the sudden cardiac death, almost in equal proportions at men and women and the decreasing of the decade of age at onset. The statistic data obtained demonstrates the importance of knowing cardiac risk factors of the sudden cardiac death in prevention and put in evidence their associated action through sum of their negative effects. **Key words** : SUDDEN CARDIAC DEATH, CARDIAC RISK, HTA

Moartea subită cardiacă (MSC) reprezintă moartea bruscă şi neaşteptată, survenită în decurs de 1-6 ore de la debutul simptomelor, care se agravează treptat, la o persoană cu sau fără antecedente cardiace cunoscute (1). Noi am propus şi am utilizat definiţia *temporală* a termenului subit ca fiind intervalul de 1-12 ore de la instalarea simptomelor până la producerea morţii : perioada de 12 ore influenţează semnificativ patologia prezentă la autopsie, ştiut fiind că infarctul miocardic nu poate fi evidenţiat morfologic decât după ce au trecut peste 8 -12 ore de la eveniment.

Studiul descriptiv efectuat de noi a avut ca obiectiv evaluarea clinico-statistică a prevalenţei MSC, în vederea aprecierii statusului actual al acestui sindrom, a relevării factorilor de risc implicaţi astfel încât să se pună în evidenţă noi valenţe profilactice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul utilizat ca bază pentru acest studiu a fost reprezentat de 25 de cazuri de MSC, selectate din cazuistica Spitalului Nr. 1 Iaşi, în perioada 1996-1998. Cazurile studiate au fost 14 bărbaţi şi 11 femei, cu vârste cuprinse între 33 şi 77 de ani, decedaţi la spital în primele 12 ore de la internare, cunoscuţi sau nu cu o suferinţă cardiacă şi la care examinarea clinică şi paraclinică a dovedit o cauză cardiacă. La aceste cazuri au fost revăzute toate foile de observaţie clinică şi rapoartele de autopsie, iar parametrii urmăriţi pentru fiecare caz au fost : factori demografici (vârstă, sex şi mediu) şi factori de risc cardiac (consumul de tutun şi alcool, antecedentele cardiace, hipertensiunea, obezitatea şi diabetul). Pentru analiza statistică, datele au fost exprimate ca valori medii şi procentuale.

REZULTATE SI DISCUŢII

În ultimii ani se remarcă o uşoară creştere a frecvenţei MSC (tab. I şi fig. 1), de la 28% cazuri în 1996 la 36% cazuri în 1997 şi 1998, cu o medie de 8,33 cazuri pe an. De remarcat că nu există o raportare a MS, şi cu atât mai mult a MSC, la noi în ţară.

Distribuţia cazurilor MSC pe decade de vârstă a relevat în studiul nostru o frecvenţă crescută în decadele de vârstă 4 şi 5, cu un maximum în decada a 5-a de viaţă (tab. II şi fig. 2).

Doi factori demografici contribuie în mod evident la creşterea incidenţei MSC: vârsta şi sexul.

Procentajul de MSC, considerat pe grupe de vârstă, variază de la autor la autor. Astfel, Diaconiţă (2) afirma, în 1987, că MS se poate produce la orice vârstă, dar este mai frecventă între 50 şi 60 de ani. Materialul faptic al Institutului medico-judiciar "Prof. Dr. Mina Minovici" din Bucureşti, în perioada 1970-1980, arăta că procentajele cele mai ridicate le dau grupa de vârsta 60 -70 de ani (2).

Distribuţia cazurilor de MSC pe sexe (tab. III şi fig. 3.) indică o uşoară predominanţă la sexul masculin (56 %).

Diaconiţă (2) afirmă că MSC la femei se întâlneşte într-o proporţie mult mai mică decât la bărbaţi, oscilând între 25-35% din cazuri, aspect confirmat şi de Badr El Din, care a constatat MSC numai la 11 femei din 187 cazuri studiate (3). Dar factorii esenţiali implicaţi în creşterea frecvenţei MSC sunt factorii de risc (FR) cardiac.

TABELUL I
Distribuţia cazurilor de MSC raportate anual

Anul	Cazuri	%
1996	7	28
1997	9	36
1998	9	36
Total	25	100

TABELUL II
Distribuţia cazurilor de MSC pe decade de vârstă

Grupa de vârsta	Cazuri	%
30-39	2	8
40-49	7	28
50-59	12	48
60-69	1	4
70-79	3	12

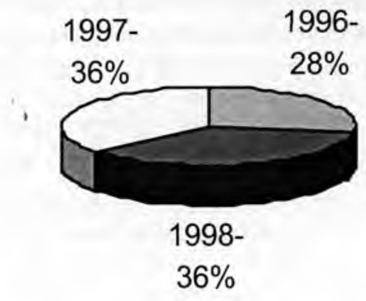


Fig.1 : Distribuţia cazurilor de MSC raportate anual 1996-98

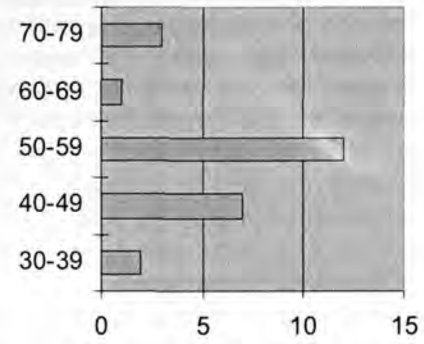


Fig.2 : Distribuţia cazurilor de MSC pe decade de vârstă

Fumatul şi alcoolismul: Studiul factorilor de risc ai MSC, în cazuistica noastră, a relevat ponderea importantă a tabagismului şi uneori a consumului de alcool asociat, tutunul fiind considerat ca factor de risc major pentru MSC (tabel IV, fig. 4).

Fumatul, FR important în MSC, a fost incriminat în cazuistica noastră în 20 de cazuri (80%). El poate interveni în producerea MSC prin mecanisme variate: reducerea relativă a fluxului sanguin prin capilarele nutritive ale miocardului, creşterea adezivităţii plachetare şi instalarea tulburărilor de ritm, favorizarea procesului de tromboză prin creşterea coagulării şi inhibarea fibrinolizei şi creşterea ritmului cardiac, a presiunii arteriale şi debitului coronarian (1). În cazuistica noastră frecvenţa crescută a acestui FR se poate explica prin numărul mic de cazuri analizate.

Alcoolul a fost implicat în studiul nostru într-un număr mai redus de cazuri (4= 16%). El poate determina efort cardiovascular suplimentar, hipoglicemie secundară şi tulburări de ritm prin efect vasoconstrictor. Alcoolul este un factor important şi în obezitate, la nivelul cordului crescând depozitele lipomatoase şi generând leziuni degenerative, care reprezintă substratul cardiomiopatiei dilatative alcoolice (4). Adesea cei doi FR apar asociaţi, cumulându-şi efectele negative.

Sedentarismul, un alt FR frecvent în MSC, a fost incriminat în 11 cazuri (44%) şi poate interveni prin favorizarea preponderentă adrenergică cronică cu stocaj catecolic în miocard (5). În studiul nostru, sedentarismul a survenit la subiecţi cu profesii sedentare, sugerând importanţa acestui FR în MSC, aspect afirmat şi de Papilian şi Moga în 1957.

Hiperlipemia şi obezitatea reprezintă factori esenţiali patogenici în ateroscleroza (ATS - teoria infiltrării lipidice), iar DZ favorizează aterogeneza prin crearea terenului premorbid arteropatiei pe care se produce infiltrarea lipidică. Obezitatea a fost evidenţiată în studiul nostru în 28% din

TABELUL III
Distribuţia cazurilor de MSC pe sexe

	Cazuri	%
Masculin	14	56
Feminin	11	44
Total	25	100

TABELUL IV
Implicarea fumatului şi alcoolismului în MSC

Factori de risc	Cazuri	%
Fumat	20	80
Consum de alcool	4	16

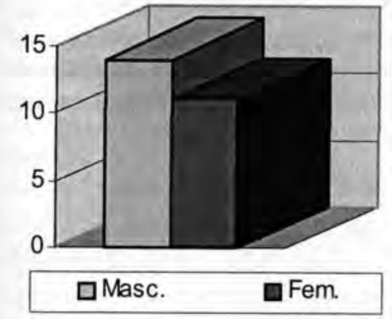


Fig. 3 : Distribuţia cazurilor de MSC pe sexe

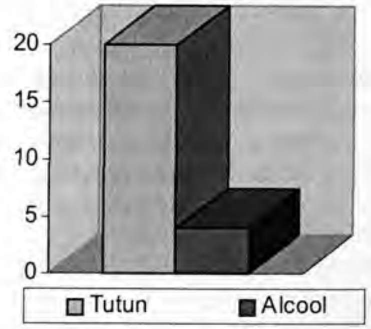


Fig. 4 : Implicarea fumatului şi alcoolismului

TABELUL V

Implicarea sedentarismului, obezităţii şi DZ în MSC

Factori de risc	Cazuri	%
Sedentarism	11	44
Obezitate	7	28
Diabet zaharat	3	12

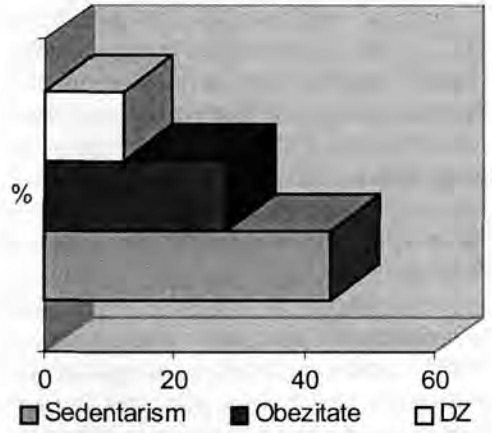


Fig. 5 : Implicarea sedentarismului, obezităţii şi DZ în MSC

TABELUL VI

Implicarea HTA şi a antecedentelor cardiace în MSC

Factori de risc	Cazuri	%
HTA	7	28
Antecedente cardiace	20	80

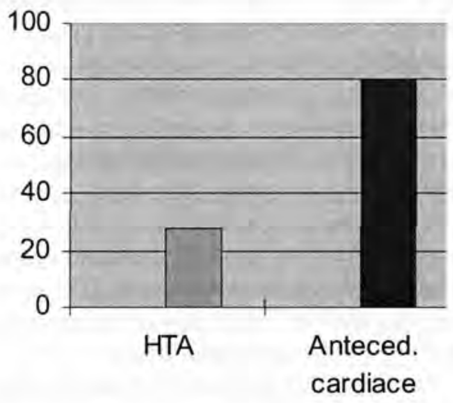


Fig. 6 : Implicarea HTA şi a antecedentelor cardiace în MSC

cazuri, în timp ce DZ în statistica noastră are valori mai reduse (12%). Ambele valori sunt inferioare celor din literatură (6), dar numărul mic de cazuri studiat nu permite compararea lor (tab. V, fig. 5).

Implicarea hipertensiunii arteriale (HTA) şi a antecedentelor cardiace în MSC este uşor de demonstrat statistic. Tabelul VI şi fig. 6 relevă importanţa celor 2 FR în MSC. HTA este un determinant important în etiopatogenia ATS. Prin stressul hemodinamic intervine în fragmentarea lamei elastice interne şi îngroşarea intimei cu formarea de microcicatrici, generând în 1/3 din cazuri tromboză coronariană (6). Studiile clinice şi statistice găsesc HTA şi ATS asociate în 50% din bărbaţi şi 75% la femei (3). În studiul nostru HTA a fost decelată la 28% din cazurile analizate. Desigur că această cifră nu poate reflecta realitatea, datorită numărului mic de cazuri studiate şi deoarece această valoare nu a fost confirmată morfologic întotdeauna.

Antecedentele cardiace, tip angină pectorală (AP), relatate de anturaj, demonstrează leziuni ATS coronariene preexistente. Dacă în AP stabil, leziunile de ATS obliterează 40-50% din lumen, criza anginoasă fiind determinată de spasmul coronarian produs la efort sau la emoţie, în AP-Prinzmetal, care corespunde unei leziuni ATS obliterante, situată la nivelul trunchiului principal, MS se produce frecvent prin tulburări de ritm (1).

CONCLUZII

În ultimii ani se remarcă o uşoară creştere a frecvenţei MSC, ea înregistrând în cazuistica noastră o medie de 8,33 cazuri/an.

Studiul relevă o creştere a frecvenţei MSC în decadele 4 şi 5 de viaţă şi o uşoară predominanţă la sexul masculin (56%).

FR cei mai frecvent implicaţi în MSC, în ordinea frecvenţei sunt: fumatul (20 de cazuri), antecedentele cardiace (20 de cazuri) şi sedentarismul (11 cazuri).

Cercetarea întreprinsă a relevat ponderea importantă a fumatului (80%) şi uneori a consumului de alcool asociat, tutunul fiind considerat ca factor de risc major pentru MSC. Sedentarismul, evidenţiat la subiecţi cu profesii sedentare, a fost incriminat într-o proporţie crescută, 44% (11 cazuri).

Studiul nostru relevă importanţa deosebită a altor doi FR în MSC : HTA (28 %) şi antecedentele cardiace (80%). HTA este un determinant important în etiopatogenia ATS, iar antecedentele cardiace confirmă leziunile ATS coronariene existente.

Lucrarea a relevat că FR cei mai frecvent implicaţi în MSC şi de mare valoare prin mecanismele patogenice aterogene pe care le induc sunt în ordinea frecvenţei : antecedentele cardiace, fumatul, sedentarismul, obezitatea, HTA şi DZ, ei putându-se asocia adesea. Cunoaşterea acestor factori devine importantă în monitorizarea bolnavilor cu risc.

BIBLIOGRAFIE

1. Braunwald E., *Essential Atlas of Heart Disease*, Ed. Raven Press Ltd., New York, 1997, 72-107.
2. Diaconita G.H., *MS - Studiu morfofiziopatologic şi medico-judiciar*, Editura Academiei Republicii Populare Române, Bucureşti, 1987, 112-115.
3. Lie J.T., Leu H.J., *Vascular Pathology*, Stebbens E., Lie J.T. eds., Ed. Macmillian Press Ltd, London, 1995, 133-157
4. Mc Farlane M.J., Feinstein A.R., Wells C.K., Chan C.K., The necropsy in sudden death 1987, *JAMA*, 1988, 258, 331-338.
5. Philips M., Higgins J.R., Virmani R., Sudden cardiac death in Air Force recruits : A 20 year review, *JAMA*, 1986, 256, 2696-2699.
6. Wilber D.J., Garan H., Finkelstein D. et al., Out-of-hospital cardiac arrest, *N Engl J Med*, 1988, 19, 318.

NOUTĂŢI

SISTEM DIGITAL DE ELECTROHISTEROGRAFIE

Identificarea momentului real al declanşării travaliului se realizează clasic prin examen clinic sau înregistrări de tocodinamometrie internă sau externă, dar aceste metode pot avea erori în aproape 50% din cazuri. Înregistrarea activităţii electrice uterine prin electrohisterografie (EHG) poate reprezenta o alternativă la metodele clasice. Semnalul EHG înregistrat cu electrozi de suprafaţă apare sub forma unor salve de biopotentiale electrice, cu frecvenţă de 0,01- 3 Hz şi amplitudinea între 50 ?V şi 5 mV. Utilitatea EHG poate fi dată de identificarea corectă a momentului declanşării travaliului şi a travaliului prematur, care necesită o atitudine terapeutică adecvată. Autorii au pus la punct o tehnică de înregistrare indirectă (de suprafaţă, cu electrozi plasaţi abdominal) a semnalului EHG, prelucrat cu ajutorul unui bloc digital şi al unui *software* dedicat. Au fost incluse în studiu un număr de 21 de gravide. Înregistrările de EHG au fost supuse analizei spectrale de putere, care sugerează că pe masura avansării travaliului se produc modificari specifice în două domenii de frecvenţă (0,20 - 0,45 Hz şi respectiv 0,8 – 3 Hz). Autorii sugerează posibilitatea utilizării acestor înregistrări în vederea identificării travaliului prematur şi a rolului EHG în evaluarea proceselor asociate travaliului. (Snowden S., Simpson N.A.B., Walker J.J., A digital system for electrophysterography, *Physiol Meas*, 2001, 22, 4, 673- 679).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

PNEUMONIA INFECŢIOASĂ COMUNITARĂ CONSIDERAŢII PE 468 CAZURI

Doina Mihalache, V. Luca, Tatiana Turcu, Liliana Grigorică, Cristina Nicolau
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

THE ACQUIRRED COMMUNITARY PNEUMONIA. A STUDY CONCERNIG 468 CASES (Abstract) : This study intends to assess the Fine Score in communitary pneumonia. We analised retrospectively 468 cases of acquirred communitary pneumonia admitted in Infectiouse Disease Department of Iaşi in 2001. Were admitted low socio-economic conditions persons mainly in the cold period of the year and the most represented groups of age was 41-60 year old (54% of the cases). The positive diagnosis law down on the coraboration of clinical, biological and imagistic features. The alveolar pneumonia was dominantely represented 44,44% and their etiology consists of *Streptococcus pneumoniae* and *S.aureus* strains. In 46 interstitial pneumonia, the acute phase serologia relived mycoplasma pneumoniae and *Chlamydia pneumoniae* implication. There registered 14 death (27,45%) from 51 patients cohorte who have had a Fine Score IV or V Class. **Key words**: COMMUNITARY PNEUMONIA ETIOLOGY, FINE SCORE

Pneumonia infecţioasă comunitară este dobândită înafara spitalului şi se manifestă la pacienţi ce nu au fost instituţionalizaţi cu 2 săptămâni anterior debutului bolii (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu 468 cazuri de pneumonie comunitară spitalizate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în anul 2001, care au reprezentat 26,59% din totalul infecţiilor respiratorii acute. Ne-am axat asupra diagnosticului clinico-imagistic, etiologic şi terapeutic, iar în final am clasificat bolnavii cu pneumonie comunitară în funcţie de scorul Fine.

Pe materialul nostru am remarcat predominanţa îmbolnăvirilor în trimestrele I şi IV (61,75% din cazuri) din mediul urban (70,29%) şi la persoane cu condiţii socio-economice precare (70,94%). Vârsta pacienţilor a variat în limite largi, de la sugarul mare (5 cazuri/ 468) la bolnavi peste 70 de ani (28 cazuri - 5,98%). Afecţiunea pulmonară a evoluat la 220 de pacienţi cu comorbiditate, cea mai frecventă afecţiune fiind hepatita cronică toxică sau virală cu virus B sau/şi C (34,18%), urmată de BPOC (5,98%), afecţiuni cerebro-vasculare şi neoplazii cu 2,35% şi respectiv 1,06% din cazuri.

Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe coroborarea argumentelor clinice, imagistice, biologice şi etiologice.

Argumentele clinice în favoarea afectării pulmonare alveolare au fost: tusea în absenţa semnelor de afectare a căilor aeriene superioare, febra, tahipnee >25 R/min, tahicardia > 100 bătăi/min, junghi toracic, prezenţa ralurilor umede. Astfel, din 468 pneumonii comunitare, 208 cazuri (44,44%) au fost cu afectare alveolară, iar 162 pacienţi (34,61%) au prezentat interesare interstiţială. La alţi 98 de bolnavi (20,94%) semnele sau simptomele clinice nu au fost suficient de sensibile şi specifice pentru o diferenţiere netă între afectarea alveolară şi cea interstiţială (tab. I).

TABEL I
Repartiţia cazurilor în funcţie de manifestările clinice şi imagistice

	Afectare alveolară	Afectare mixtă	Afectare interstiţială
Nr. cazuri	208	98	162
%	44,44	20,94	34,61

Cele 208 cazuri cu interesare alveolară au prezentat următoarele simptome:

- febră cuprinsă între 38^0-40^0C în 159 cazuri (76,44%) şi absenţa acesteia la alţi 49 de bolnavi (23,55%);
- frison solemn prezent la 64 pacienţi (30,76%);
- sindrom de condensare întâlnit la 70 de bolnavi (33,65%);
- raluri crepitante izolate în 138 cazuri (66,34%);
- tahipnee >25 R/min. la 88 pacienţi (42,30%);
- tahicardie > 100 bătăi/min, în 128 cazuri (61,53%).

În cele 162 pneumonii interstiţiale simptomele clinice au fost discrete, constând din:

- absenţa sindromului febril în 36 de cazuri (22,22%) sau subfebrilitate la alţi 126 bolnavi (77,77%);
- tuse uscată, iritativă însoţită de afectarea căilor aeriene superioare în toate cazurile.

La 98 de bolnavi afectarea căilor aeriene se însoţea de prezenţa ralurilor umene, în contextul unei imagini radiologice de pneumonie interstiţială şi cu teste de inflamaţie crescute, ceea ce a determinat etichetarea acestor cazuri drept pneumonii mixte.

Argumente radiologice

Prin mijloace imagistice pulmonare s-a putut preciza diagnosticul şi s-au evaluat severitatea, complicaţiile şi patologiile asociate. Au fost întâlnite o multitudine de aspecte radiologice. Din cele 208 infecţii pulmonare alveolare 41,66% au avut imagine tipică de pneumonie lobară, 7 complicându-se şi cu pleurezie parapneumonică. În 25 de cazuri (12,01% au fost afectaţi lobii pulmonari superiori, ceea ce a pretat la un diagnostic diferenţial cu tuberculoza pulmonară sau pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae*. Opacităţi diseminate pe ariile pulmonare au fost prezente la 5 sugari mari. S-au întâlnit şi 8 imagini de cavităţi apărute în cursul pneumoniei. 260 de bolnavi au prezentat infiltrate interstiţiale uni- sau bilaterale, asociate în 5,98% din cazuri şi cu adenopatii hilare.

Argumente biologice

Sindromul inflamator biologic a fost cercetat în toate cazurile; a avut valori mult crescute sau moderat crescute în 306 cazuri (65,81%) cu afectare alveolară şi interstiţială.

Argumente etiologice

Diagnosticul etiologic al pneumoniilor este în general dificil de precizat.

Pe materialul studiat etiologia pneumoniei comunitare bacteriene s-a elucidat prin izolarea agentului patogen din sputocultură, hemocultură, însămânţarea lichidului pleural sau a vomicii. Sputocultura a evidenţiat participarea pneumococului în aproape 1/3 din cazurile cercetate, urmat de *S. aureus* şi *Haemophilus influenzae* în 3 şi, respectiv, 1 caz. Din lichidul pleural s-a izolat stafilococul auriu într-un caz din 7 cercetate. La 50 de bolnavi hemocultura efectuată anterior instituirii terapiei antimicrobiene a confirmat etiologia pneumococică în 16 cazuri (7,69%). Abcesele pulmonare au fost determinate de infecţii mixte aero-anaerobe, *Fusobacterium* sau *Peptostreptococcus* asociate cu stafilococul auriu (3 cazuri) sau BGN (5 cazuri). Etiologia pneumoniilor interstiţiale s-a precizat în 28,39% din cazuri prin creşterea în dina-

TABEL II

Pneumonia comunitară bacteriană şi interstiţială : etiologie

	Nr.cazuri	%
Sputocultură		
Pneumococ	58	27,88
Stafilococ	3	1,44
H.influenzae	1	0,48
Hemocultură	16	7,69
Lichid pleural		
Stafilococ	1	1/7
Vomica		
S.aureus - Fusobacterium	2	2/8
S.aureus -Peptostreptococcus	1	1/8
Ps.aeruginosa - *Peptostreptococcus*	4	4/8
E.coli -Peptostreptococcus	1	1/8
IgM în dinamică		
Mycoplasma pneumoniae	36	22,22
Chlamydia pneumoniae	10	6,17

mică a IgM. Astfel, *Mycoplasma pneumoniae* a fost responsabilă de afectarea interstiţiului pulmonar în 22,2% din cazuri, iar *Chlamydia pneumoniae* la alţi 3,08% bolnavi (tab. II).

Terapia etiotropă

Alegerea unei terapii eficiente constituie o problemă pentru practician, deoarece precizarea etiologiei pneumoniei este dificilă. Din acest motiv tratamentul este de multe ori probabilistic, ghidat după vârstă, comorbidităţi, terapii efectuate în ambulator şi prezenţa semnelor de gravitate.

Terapia de primă intenţie în cazurile cu afectare alveolară, cu sau fără comorbiditate, s-a bazat pe utilizarea de aminopeniciline ± inhibitori de betalactamaze, iar dacă existau şi semne de gravitate se asociau aminoglicozide sau fluorochinolone.

În pneumonia acută interstiţială sau infiltrativă la persoane cu afecţiuni subjacente s-au folosit macrolide sau cicline. După 48 ore tratamentul etiotrop s-a evaluat în funcţie de evoluţia clinică, examenele bacteriologice şi imagistice (tab. III).

Din cele 58 izolate de pneumococ obţinu-te din sputocultură, 14 au fost rezistente sau cu sensibilitate intermidiară la Pg şi/sau Cloramfenicol. S-au întâlnit şi 2 tulpini de stafilococ Meti R. Au fost necesare şi tratamente adjuvante : oxigenoterapie, reechilibrare hidroelectrolitică, puncţie şi drenaj al epanşamentului pleural, redresarea şocului toxico-septic. Aplicând Scorul Fine pe materialul studiat, am remarcat următoarea clasificarea a bolnavilor (tab. IV).

Pe cazuistica cercetată, 52 de bolnavi au fost incluşi în clasa IV şi V după scorul Fine ; dintre aceştia au decedat 14 (26,92%).

Analizând cazurile decedate am remarcat următoarele aspecte agravante :

- şapte dintre decedaţi aveau vârsta peste 70 de ani ;
- factorii de risc (etilism cronic, hepatită cronică toxică, diabet zaharat, BPOC, neoplasm) erau prezenţi la 9/14 decedaţi ;
- adresabilitatea la medic a fost tardivă, după 7-10 zile de la debutul bolii în 10 cazuri ;
- toţi prezentau semne de gravitate în proporţie variabilă (hTA, tahicardie > 120 bătăi/min, polipnee > 30 R/min, tulburări de conştient, cianoză periorală, hiponatremie, uremie ;

TABEL III

Tratamentul etiotrop al pneumoniei comunitare

Categoria de bolnavi	Terapie
5 sugari (1,06%) 4 fără factori de risc şi semne de gravitate 1 cu factori de risc şi semne de gravitate	Ampicilină 100 mg/kgc/zi - Genta 5 mg/Kgc x 10 z C_3G 50 mg/kgc/xi x 10 z
27 cazuri 1-17 ani (5,76%) 26 fără factori de risc şi fără semne de gravitate 1 cu factori de risc şi semne de gravitate	Ampicilină 50-100 mg/kgc/zi x 7 z (11 c) Rovamicină 25 mg/kgc/zi x 5 z (6 c) Aminopeniciline + inhibitori de betalactamaze 50 mg/kgc/zi x 7 x (9 c) Ceftraxonă 50 mg/kgc/zi x 2 z (deces IR)
181 adulţi < 60 ani (41,51%) fără factori de risc şi fără semne de gravitate	Ampicilină 50 mg/kgc/zi z 7-10 z (76 c) Pg 4 mil/zi x 7 z (26 c) Aminopeniciline - inhibitori de betalactamaze 2 g/zi x 7 z (21 c) Claritromicină 25 mg/kgc x 5 z (25 c) Cidine : 50 mg/kgc x 5 z (33 c)
188 adulţi < 60 ani (40,17%) cu factori de risc şi fără semne de gravitate	Aminopeniciline + inhibitori de betalactamaze + aminoglicozid x 7-10 z (78 c) Ciprofloxacin 1,5 g/zi x 7 z (62 c) Claritromicină 25 mg/kgc/zi x 7 z (48 c)
37 adulţi > 60 ani (7,90%) cu factori de risc şi fără semne de gravitate	Aminopeniciline - inhibitori de betalactamaze - aminoglicozid 7-10 z (19 c) Ciprofloxacin 1-1,5 g/zi x 7 z (15 c) C_3G x 7-10 z (3 c)
50 adulţi > 60 ani (10,68%) cu factori de risc şi semne de gravitate	Aminopeniciline + inhibitori de betalactamaze + aminoglicozide (12 c) Pefloxacin 80 mg/zi + C_3G (24 c) Imipenem (8 c) C_3G 3 g/zi + Metronidazol 2 g i.v. (6 c)

TABEL IV

Clasificarea bolnavilor după scorul Fine

	Nr. pacienţi	**Decese**	**Letalitate**
Clasa I	98		
Clasa a II-a	162		
Clasa a III-a	157		
Clasa a IV-a	34	6	17,6%
Clasa a V-a	18	8	44,4%

- cinci bolnavi au decedat în primele 24 ore de la instituirea terapiei ;
- cauza decesului a fost insuficienţa respiratorie, iar în 3 cazuri s-a asociat şi şocul toxico-septic.

DISCUŢII

Pneumonia infecţioasă comunitară reprezintă o infecţie cu potenţial sever, relativ rară în raport cu infecţiile bronşice, al cărei diagnostic etiologic este dificil chiar şi în ţările dezvoltate (9).

În SUA anual se înregistrează 4 milioane de cazuri cu pneumonie comunitară, dintre care 15% sunt spitalizate şi 75.000 decedează (1).

În Franţa incidenţa anuală este apreciată la 300.000-800.000 cazuri (5,6,11).

În pofida perfecţionării continue a metodelor bacteriologice virusologice şi serologice, etiologia pneumoniei comunitare se poate preciza în 40-70% din cazuri, consecinţă a antibioterapiei prealabile, absenţa ex-pectoraţiei în 1/3 din cazuri şi dificultăţilor de recoltare. Huchon (5), pe baza studiilor efectuate în Europa de vest, plasează în etiologia pneumoniilor comunitare pneumococul 30,47%, virusurile 12,66%, *Mycoplasma pneumoniae* 8,09%, *Legionella pneumophila* 4,80%, *Haemophilus influenzae* 4,57%, BGN 2,95%, *Chlamydia pneumoniae* 2,21% şi pe ultimul loc *S. aureus* cu 1,45% din cazuri.

Pe materialul nostru, *Str. pneumoniae* a fost predominant cu 27,88% din cazuri, urmat de *Mycoplasma pneumoniae* şi *Chlamydia* în 9,80% din cazuri, etiologia mixtă aero-anaerobă (1,70%), *S. aureus* şi *H. influenzae*.

Dorim să semnalăm existenţa a 2 tulpini de Stafilococ Meti-R şi 14 de *Str. pneumoniae* rezistente sau cu sensibilitate intermediară la Pg şi/sau Cloramfenicol.

Fine (4) a stabilit un scor prognostic al pneumoniilor pe baza a 20 de variabile (demografice 3, comorbidităţi 5, manifestări clinice 5 şi rezultate de laborator/imagistică 7). Fiecare variabilă era punctată, iar rezultatul final dădea posibilitatea încadrării bolnavului în una din cele 5 clase stabilite de autor. Bartlett şi Fine (1,4) au realizat cel mai bun şi complet ghid pentru monitorizarea pneumoniilor comunitare ale adultului, recomandând pacienţilor din clasa I tratament în ambulator, celor din clasa II cu un singur element clinic sau biologic terapie în ambulator cu antibiotice per os, celor din clasa III tratament parenteral printr-o spitalizare scurtă, iar bolnavilor din clasele IV şi V spitalizare obligatorie, antibioterapie parenterală şi monitorizare continuă.

Pe materialul nostru, 52 de bolnavi au aparţinut claselor IV şi V, necesitând obligator internare şi terapie intensivă.

Terapia administrată bolnavilor a fost etiopatogenică şi 'n concordanţă cu a altor autori (3,7,9,10). Viitorul poate fi mai generos în rezolvarea pneumoniilor comunitare severe, când alături de antibiotice performante, ventilaţie mecanică, vasopresoare se pot asocia anticorpi monoclonali, citoxine, proteina C recombinată, care au drept efect creşterea apărării locale pulmonare.

CONCLUZII

1. Pneumonia comunitară a evoluat în aproape 50% din cazuri la bolnavii cu comorbidităţi.

2. Diagnosticul etiologic s-a precizat în 28,21% din cazuri, în ordinea importanţei predominând *Str. pneumoniae*, *Mycoplasma* şi *Chlamydia pneumoniae*, etiologia mixtă aero-anaerobă, *S. aureus*.

3. S-au înregistrat din sputocultură 14 izolate de *Str. pnaumoniae* rezistente sau cu sensibilitate limitată la Pg sau/şi Cloramfenicol.

4. Terapia, în pneumoniile alveolare, s-a efectuat cu aminopeniciline ± inhibitori de betalactamaze, iar în cazurile cu factori de risc s-au asociat aminoglicozide sau fluoro-chinolone; pacienţii cu factori de risc şi semne de gravitate au primit C_3G ± fluorochinolone.

5. Cincizecişiunu de bolnavi au realizat forme clinice severe (clasa IV şi V Fine), iar 14 dintre acestea au decedat, realizând o letalitate de 27,45%.

BIBLIOGRAFIE

1. Bartlett J.C., Commmunity - acquired pneumonia in adults: Guidelines for Management, *Clin Infectious Dis*, 1998, 26, 811-838.
2. Chiotan M., Pneumoniile comunitare. Strategii de diagnostic şi evaluare a prognosticului, *Rev Rom Boli Infecţioase*, 2001, IV (1), 39-39.
3. Condaloniori M., Patena A., Acute respiratory failure in patients with severe community - acquired pneumonia, *Am J Resp Crit Care Med,* 1999, 160, 1585-1591.
4. Fine M.J., Audle T.E., Aprediction ruls to identily low-risk patients with community - acquired pneumonia, *N Engl J Med,* 1997, 336: 243-250.
5. Huchon G., Management of adult community - acquired lower respiratory tract infections, *Eur Resp Rev*, 1998, 8 (61), 391-426.
6. Leophonte P., Prise enchange des infections respiratoires basses communitaires, *La Presse Medicale*, 1998, 27, suppl. 4, 5-9.
7. Marcos J. Restrepo, James H.Jorgensen, Severe community - acquired pneumonia, *Current outcomes, epidemiology, etiology and therapy*, 2001, 2, 14, 703-706.
8. Pilly A., *Maladies Infectieuses,* Ed. XXX, 1997, 143-150.
9. Ramirez J.A., Bordon J., Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic, Streptococcus pneumoniae community acquired pneumonia, *Arch Intern Med* , 2001, 161, 848-850.
10. Rhev D.C., Tu G.S., Early switch and early discharge strategies in patients with community - acquired pneumonia: a meta-analysis, *Arch Intern Med,* 2001, 161, 722-727.
11. *** Pneumonia and influenza death United States, 1994, *MMWR*, 1995, 44, 535-537.

NOUTĂŢI

SISTEM DIGITAL DE ELECTROHISTEROGRAFIE

Identificarea momentului real al declanşării travaliului se realizează clasic prin examen clinic sau înregistrări de tocodinamometrie internă sau externă, dar aceste metode pot avea erori în aproape 50% din cazuri. Înregistrarea activităţii electrice uterine prin electrohisterografie (EHG) poate reprezenta o alternativă la metodele clasice. Semnalul EHG înregistrat cu electrozi de suprafaţă apare sub forma unor salve de biopotentiale electrice, cu frecvenţă de 0,01- 3 Hz şi amplitudinea între 50 ?V şi 5 mV. Utilitatea EHG poate fi dată de identificarea corectă a momentului declanşării travaliului şi a travaliului prematur, care necesită o atitudine terapeutică adecvată. Autorii au pus la punct o tehnică de înregistrare indirectă (de suprafaţă, cu electrozi plasaţi abdominal) a semnalului EHG, prelucrat cu ajutorul unui bloc digital şi al unui *software* dedicat. Au fost incluse în studiu un număr de 21 de gravide. Înregistrările de EHG au fost supuse analizei spectrale de putere, care sugerează că pe masura avansării travaliului se produc modificari specifice în două domenii de frecvenţă (0,20 - 0,45 Hz şi respectiv 0,8 - 3 Hz). Autorii sugerează posibilitatea utilizării acestor înregistrări în vederea identificării travaliului prematur şi a rolului EHG în evaluarea proceselor asociate travaliului. (Snowden S., Simpson N.A.B., Walker J.J., A digital system for electrophysterography, *Physiol Meas*, 2001, 22, 4, 673- 679).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

UNELE ASPECTE ALE INFLUENŢEI CUPRULUI ASUPRA RINICHIULUI LA ŞOBOLAN

Carmen Lăcrămioara Zamfir[1], L. Irimiea[2], Anca Indrei[3], M. Nechifor[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
3 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
4 Disciplina de Farmacologie
Universitatea "Ovidius" Constanţa
2 Facultatea de Medicină

SOME ASPECTS OF COPPER ACTION ON THE RAT KIDNEY (Abstract): In the last years we have assisted to a real reviriment in the research of the influence of trace elements on the human health. If a part of these elements are better known, for example Mickel, other trace elements still present unknown functions and properties. This study intends to reveal the impact of copper administration on renal tissue of rats. It seems that a prolonged copper administration is able to induce not only capsular and cellular alterations, but also some different degrees of evident vascular injuries. The presence of small dark copper areas coincide with an important toxic action on the renal tissue. **Key words:** TRACE ELEMENTS, COPPER, TOXIC ACTION, KIDNEY, VASCULAR INJURIES

În ultimul timp, rolul oligoelementelor în fiziologia şi fiziopatologia organismului a fost intens studiat de numeroşi cercetători. Dacă unele elemente sunt mai bine cunoscute, cum ar fi de exemplu nichelul, alte elemente sunt încă incomplet cunoscute. Acest studiu îţi propune să analizeze influenţa administrării cuprului asupra rinichiului de şobolan.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a lucrat pe trei loturi de şobolani Wistar albi, masculi, adulţi. Fiecare lot a fost alcătuit din 10 şobolani cu greutate cuprinsă între 150 şi 200 de grame. Animalele au fost păstrate în aceleaşi condiţii de laborator şi au primit aceeaşi hrană.

Primul lot a fost lotul martor şi nu a primit nici o substanţă.

Al doilea lot a primit sulfat de cupru ($CuSO_4$), în doză de 0,01 mEq/kg corp/zi, timp de o săptămână. Administrarea s-a făcut intraperitoneal, în doză unică pe zi.

Al treilea lot a primit sulfat de cupru ($CuSO_4$), în doză de 0,01 mEq/kg corp/zi, timp de două săptămâni, în acelaşi mod de administrare ca la al doilea lot.

Din primul lot s-au sacrificat câte 5 animale la o săptămână şi două săptămâni de tratament. Din lotul doi s-au sacrificat toate animalele după o săptămână de tratament. Din al treilea lot s-a sacrificat toate animalele după două săptămâni de tratament. Animalele au fost sacrificate prin secţionarea carotidelor. Imediat după sacrificare s-au recoltat rinichii de la animalele studiate. Rinichii au fost examinaţi macroscopic apoi au fost realizate secţiunile pentru examenul

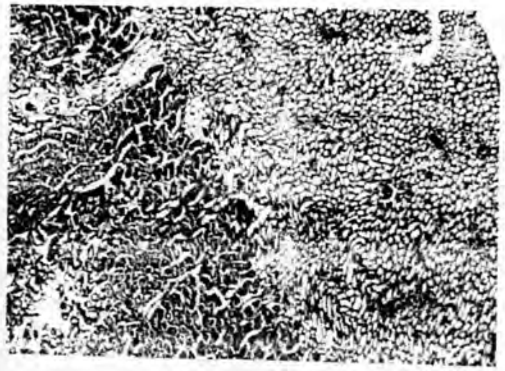


Fig. 1. Parenchim renal fără modificări-lot martor. Coloraţie Szekely ; obiectiv x10

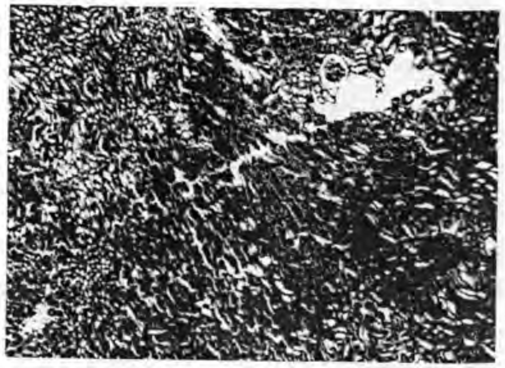


Fig. 2. Debutul modificărilor tubulare şi vasculare renale-lot II. Coloraţie hematoxilin - eozină ; obiectiv x10

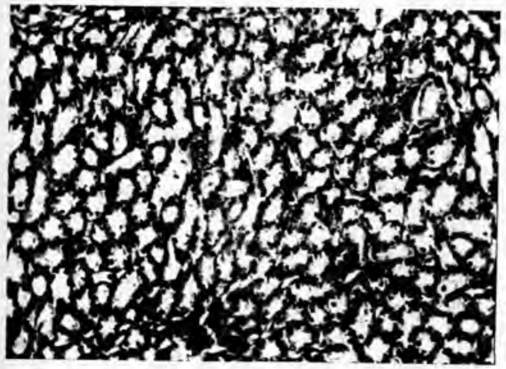


Fig. 3. Lumene tubulare intacte, dar însoţite de ştergerea conturului bazal al epiteliului de tapetare-lot II. Coloraţie Szekely ; obiectiv x10

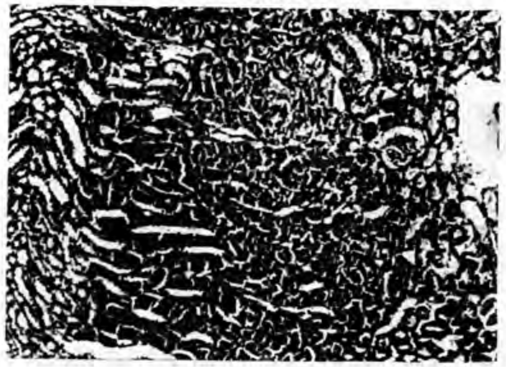


Fig. 4. Extravazări sanguine răspândite la distanţă în parenchimul renal-lot II. Coloraţie Szekely ; obiectiv x10

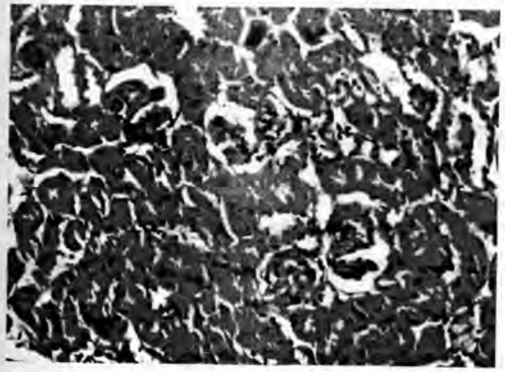


Fig. 5. Dezorganizări glomerulare din cortexul renal-lot III. Coloraţie hematoxilin - eozină ; obiectiv x20

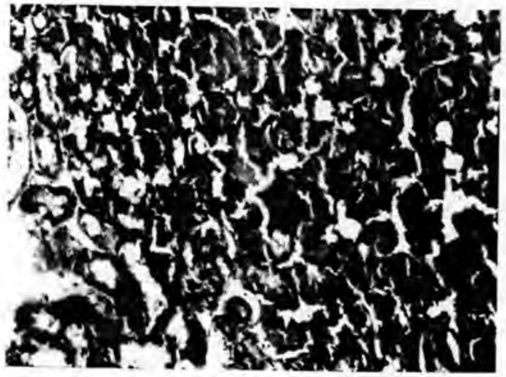


Fig. 6. Desen tubular renal şters ; depozite fine de cupru localizate intertubular-lot III. Coloraţie Szekely ; obiectiv x20

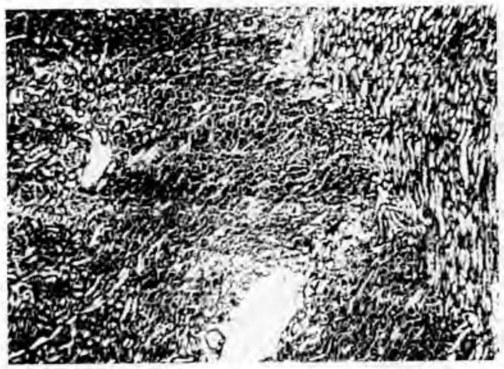


Fig. 7. Depozite mici de cupru diseminate la nivel medular-lot III. Coloraţie Szekely ; obiectiv x10

microscopic. Pentru colorarea lamelor histologice am folosit coloraţiile : hematoxilin-eozină, Szekely (hematein-eritrozină) şi PAS (acid Schiff).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În timp ce lotul martor de şobolani examinat etalează un parenchim renal de aspect normal, cu cele două zone componente, corticală şi medulară, distinct conturate şi fără modificări (fig. 1), la celelalte loturi, în urma administrării de sulfat de cupru se constată instalarea unor alterări progresive, atât celulare cât şi vasculare (7).

Cel de-al doilea lot de şobolani examinat, căruia i s-a injectat $CuSO_4$ timp de o săptămână, relevă o serie de modificări care interesează, într-o primă etapă, morfologia celulară tubulară (fig. 2). Deşi sunt păstrate lumenele tubulare intacte şi necolabate, epiteliul care delimitează tubii renali îşi pierde limitele clare intercelulare şi începe să prezinte uşoare discontinutăţi membranare la nivelul polului bazal (fig. 3). În schimb, în cortexul renal, corpusculii renali sunt bine vizualizaţi, capsula glomerulară Bowman îşi menţine continuitatea, iar dispozitivul arteriolar rămâne nemodificat (5).

Vasele sanghine devin tot mai sinuoase, endoteliul vascular este erodat pe alocuri (fig. 4), iar extravazările sangvine difuzează în parenchim pe spaţii tot mai largi (6).

Cel de al treilea lot de şobolani, care a primit Cu SO_4 prezintă o serie de alterări, care de această dată se instalează extrem de evident în corticală, răsfrângându-se şi în medulară.

La nivelul corpusculilor renali, glomerulii capătă un aspect dezorganizat, capsula Bowman nu mai poate fi observată pe întreg conturul glomerular, iar arteriolele adiacente au nucleii endoteliali şterşi, hipocromi (fig. 5). Depozite fine de cupru se insinuează în spaţiile intertubulare (fig. 6), proeminând pe un fond tubular renal şters, în care limitele intercelulare sunt imprecise, iar nucleii sunt estompaţi. La nivelul zonei medulare, mai puţin frecvente la joncţiunea cortico-medulară se află diseminate aceleaşi depozite mici şi întunecate de cupru (fig. 7).

CONCLUZII

Administrarea de cupru celor două loturi de şobolani a permis identificarea unor leziuni care interesează atât parenchimul cât şi aparatul vascular (2), variind în intensitate cu amploare direct proporţională cu durata expunerii la agentul toxic. Lotul care a primit $CuSO_4$ o singură săptămână a prezentat alterări ale epiteliului tubular renal pe fondul unor vaste extravazări sangvine ; în schimb nu am putut surprinde prezenţa unor acumulări intratisulare de cupru (1).

Lotul de şobolani cu expunerea maximă de două săptămâni a evidenţiat la nivel renal apariţia unor dezorganizări ale desenului celular glomerular (4), capsula Bowman a devenit discontinuă, lumenele tubulare au devenit şterse, iar pe întreaga suprafaţă renală s-au găsit diseminate depozite mici şi întunecate de cupru. Acţiunea toxică a cuprului a fost corelată în intensitate cu expunerea mai îndelungată la $CuSO_4$ (3).

BIBLIOGRAFIE

1. Bogolovskaia O.A., Glushchenko N.N., Fedorov I., The trace elements composition of the organs and tissues of animals administered a highly dispersed powder of copper sulphate, *Izv Akad Nauk SSSR Biol*, 1989, 6, 850-854.
2. Bremner I., Absorbtion, transport and distribution of copper, *Ciba Found Symp*, 1980, 79, 23-41.
3. Brzozowska A., Interaction of iron, zind and copper in the body of animals and humans, *Rocz Panstw Zakl Hig*, 1989, 40 (4-6), 302-312.
4. Navar L.G., Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics, *Am J Physiol*, 1998, 274 (3PE2), 433-434.
5. Sandstead H.H., Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper, *Am J Clin Nutr*, 1995, 61 (3 Suppl), 621-624.
6. Sharma R.K., Sharma M., Physioogical perspectives of copper, *Indian J Exp Biol*, 1997, 35, P71, 696-713.
7. Verlander J.W., Normal ultrastructure of the kidney and lower urinary tract, *Toxicol Pathol*, 1998, 26 (1), 1-17.

NOUTĂŢI

DARBEPOETIN ÎN TRATAMENTUL ANEMIEI RENALILOR CRONICI

Autorii acestui tudiu randomizat au încercat să demonstreze că darbepoetin alfa are efect de menţinere a valorilor hemoglobinei la hemodializaţii cronic şi, în acelaşi timp, frecvenţa de administrare este mai mică decât în cazul altor preparate de eritropoetină. Darepoetina este un glycoproteină cu timp de înjumătăţire de trei ori mai mare decât a eritropoetinei recombinanate umane (rHuEPO). Studiul a fost efectuat pe un lot de 522 pacienţi europeni şi australieni, cu substituţie renală prin hemodializă sau dializă peritoneală, care primeau o terapie cu rHuPEPO stabilă, pe cale intravenoasă sau subcutană. La 1 din 2 pacienţi, randomizat, s-au administrat doze echivalente de darbepoetin alfa, la intervale mai lungi. Pacienţii care primeau rHu EPO o dată pe săptămână au primit darepoetin alfa la două săptămâni, iar cei care primeau rHuEPO de2 sau 3 ori /săptămână, au continuat cu darbepoetin alfa administrat săptămânal. Dozele de rHuEPO şi darepoetin alfa au fost titrate astfel încât pacienţii să menţină, pentru 52 săptămâni, un nivel de hemoglobină apropiat de nivelul de plecare al fiecărui pacient. Obiectivul primar l-a constituit urmărirea modificării valorii hemoglobinei pe parcursul perioadei de evaluare între săptămânile 25 şi 32 de tratament. În medie, modificările hemoglobinei pe parcursul perioadei de evaluare au fost similare pentru grupul tratat cu rHuEPO şi cel tratat cu darbepoetin alfa, diferenţa înrte cele două tipuri de tratamente a fost de 0,03g/dl. Aceasta nu a fost statistic semnificativ şi nici nu s-au remarcat diferenţe clinice relevante, în ciuda reducerii frecvenţei de administrare a darbepoetin alfa. La sfârşitul perioadei de evaluare ł 95% din pacienţi aveau nivelul hemoglobinei menţinut la parametrii optimi cu tratament cu darbepoetin alfa (în doză săptămânală sau la două saptămâni) sau rHuEPO (în doză săptămânală, de două sau trei ori pe săptămână).Profilul de siguranţă a fost similar pentru rHuEPO şi darbepoetin alfa, nu s-au semnalat anticorpi în cadrul nici unuia dintre tratamente. Prin urmare, darbepo3etin alfa este efficient în menţinerea valorilor normale ale hemoglobinei la pacinetul cu anemie renală, iar dozele pot fi spaţiate la interval de una sau două săptămâni. (Vanrenterghem Y., Barany P., Mann J.F., Kerr P.G., Wilson J., Baker N.F., Gray S.J., Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients, *Kidney Int*, 2002, 62 (6), 2167-2175).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

FELINE - BORNA DISEASE VIRUS INFECTION COULD INDUCE RECURRENT DEPRESSIVE EPISODES IN WOMEN

Gr. Mititelu[1], I. Bourceanu[2], C.I. Mititelu[3]
1 Laboratory of Animal Pathology, Huşi
2 Neurology Service, Medical Polyclinic Huşi Agricultural School
3 "P. Andrei" Academic Foundation Iaşi
Faculty of Psychology

FELINE - BORNA DISEASE VIRUS INFECTION COULD INDUCE RECURRENT DEPRESSIVE EPISODES IN WOMEN (Abstract): Borna disease virus (BDV) is an animal neurotropic RNA virus (fam. Bornaviridae, ord. Mononegavirales) with a large zoo-distribution, the human specie inclusively, known in all continents. Because the great majority of the animal species (horse, sheep, cattle, cats, dogs, ostriches etc.) are subclinical BDV-infected, and in humans with psychoaffective recurrent syndromes BDV infection arrises in up to 100%, we consider that a repeated exposure to household cats (possible BDV-infected) in rural areas represents an important risk factor to this infection. In this survey which included 68 women outpatients with major depression and 68 women as matched-controls exposed to household cats. The relative risk (RR) of BDV infection is 1.80, and the probability of one depressive episode (PDE) is of 64% with odds ratio (OR) 2.32 (C.I. = 1.08 - 4.88), whereas in prolonged exposures, RR is 3.76, PDE 78% and OR 4.52 (C.I. = 1.29 - 11.55). In conclusion, the results of the present study could represent an epidemiological and epizootological confirmation of the horizontal transmission from animals to humans of BDV-infection and the depressogenic effect of this infection in women. **Key words**: DEPRESSION, VIRUS INFECTION

Over seven decades have passed since Şt. S. Nicolau and I.A. Galloway identificated and named "ultravirus", Borna disease virus (BDV) the causal agent of Borna disease in horse and sheep, in fact a non-purulent transmissible encephalomyelitis. Today BDV is known as a small RNA virus, nonsegmented and single-stranded, with envelope and negative polarity, being classified as protype of the BDV family and Mononegavirales order (6). It is known at present that an impres-sionable number of natural hosts for this BDV, from farm animals, ostriches, pet animals, non-human primates, commensal rodents, to human specie inclusively. Moreover, BDV is known in all continents, seroimmunological detected in healthy animals or human subjects (blood donors) fact for which this worldwide pathogen seem to be merely a commensal virus (13). This BDV has a high neurotropic character in animals, localized preferentially in the limbic system but also in the cells of the reticuloendothelial system. It induces significant behaviour modifications to the most vulnerable species such as horse, sheep or cat.

Interesting but alarming in the same time for some investigators is the fact that in the human population a consistent seroprevalence of BDV markers (mRNA, antigens, specific antibodies, circulating immune complexes with p24 and p40) were detected in neuropsychiatric patients (with mood disorders especially) in Germany (18,3,2, 16), USA (7,19), Japan (11,10,22), and also in blood donors or healthy individuals but in low percentages. In these circumstances, because in present are known only animal and human isolates of BDV therefore no species-specifics strains (12) become plausible the hypothesis that the animal reservoir of BDV remains the most important source of human infection with this pathogen. That being so, we consider that a much too ignored pet-animal that may substantial contribute to the human infection with this rover-BDV, is the house cat frequent subclinic infected with BDV by the daily contact with other cats having "staggering disease". Concretly, "staggering disease" in the cat (in fact feline form of Borna disease) is a non-purulent encephalomyelitis, progressive and transmissible manifested by ataxia, paralysis in the hind limbs and consistent changes in behaviour (anxiety, somnolence, depression etc.) caused by BDV (14).

In a rural area to 30 km. by Huşi-city, we diagnosticated, clinical and morphopathological, three cases of "staggering disease" in cats in the 1995-2000 period. Furthermore, we obtained in our laboratory the experimental transmission of disease by unfiltrated pathologic brain homogenates inoculated intra-peritoneal, after 125 days in one of two healthy cats inoculated (unpublished data).

Starting from these findings, in the present paper our group investigated if repeated exposure to household cats possible asymptomatic infected with BDV, from areas with sporadic cases of "staggering disease" may represent a depressogenic risk for women who have well-known affinity for these libidinous animals.

MATERIAL AND METHODS

From the register of psychoaffective disorders - Neurology Service, Huşi Medical Polyclinic, for the 1995-2000 period, we selected 68 outpatients (the feminin sex) with major depression (DSM IV 296.3, 296.2, ICD 10 F33x and F 32x) with the residence in rural area with sporadic cases of "staggering disease" in cats above mentioned. The age limits were between 15 and 46 years (mean age 31 years).

All 68 outpatients have been psychometric tested for the delimitation of some co-morbidities as anxiety, atypical depression, and sesonal affective disorders. On Hamilton Depression Rating Scale (Ham. D) with 21 items, the score was 16-18 for 83% of patients and for 17% of patients was 13-15. Of 68 patients, 39 (57%) has had recurrent depressive episodes, and 19 (28%) have been hospital interned for antidepressive treatments. To the end of the 2000 year, we interviewed all 68 patients to their domicile regarding the exposures (duration, constant or occasional) to private household cats as well as the nature of some possible illness states observed in the last time to these animals. The same interview was accomplished in a matched-controls group of 68 healthy women (neighbours, relative) of the same locality, with the age between 16 and 40 years (mean age 28 years).

Statistically, the relative risk and odds-ratio (OR) calculated by standard methods was used as an estimation of the strenght of human infection with feline-BDV and implicitly the depressogenic effect of this infection.

RESULTS

If in general, in investigated rural area one of four inhabitants has at least a household cat, in our interviewed subjects (patients and controls) the proportion of cats owners was over 30% or 39.7% for patients and 22% in controls. So, surprisingly not our epizootological and epidemiological findings indicate a more suggestive exposure to household cats (possible BDV carriers) for depressive women than matched-controls. Thus, in intermittent exposure to house cats the relative risk for the feline-BDV infection is 1.80, and the probability of apparition of one depressive episode could be 64% (27:42) with OR = 2.32 (C.I. = 1.08 - 4.88). In the case of prolonged exposure which arise from childhood the relative risk is more significant, 3.76, respectively, the depressive episode probability by 78% and OR = 4.52 (C.I. = 1.29 - 11.55).

A suggestive finding in our survey is the fact that six patients with a single depressive episode have domicile around of the house where has been registred one of three cases of "staggering disease" in cats described in this paper. Curiously, the proprietar of the ill cat has not major depression syndrome, but rather a possible post-viral fatigue syndrome or chronic fatigue syndrome, in the interview moment to the end of the 2000 year. Finally, regarding some illness signs observed by interviewed subjects to their cats, 11 (16.1%) of patients and 6 (8.84%) of controls support that in the last years have remarked particular symptoms, apathic dispositions or limb paresis or even the cat disappearance from house, and later occasionally have learned that these died.

DISCUSSION

In the holistic epidemiology (all evolutionary changes from molecular to microenvironmental level of the pathogen-host equation) spirit, we consider that, in present, BDV has a wander-pathogen in the seeking of the own his lost identity, having only an occasional encephalitogenic potential as well as an obvious trend to persistent infections in any natural host. Till present, the existence of specie-specifics BDV strains seems a fine speculation or a laboratory contamination, and human isolates of BDV investigated in the "R. Koch" laboratory - Berlin (4) could represents rather only SNP_s (single nucleotide polymorphism) common occured to the animal isolates of BDV. However, the existence of BDV serum-markers in healthy individuals from geographical areas where the Borna disease to horse and sheep is unknown (Japan, USA) presuppose the possibility of interhuman infections with this BDV possible his human adapted variant.

In our country, the fact that in the 1940-1944 period (concomitent with the coming of German troops with horses asymptomatic infected with BDV) was reported the first sporadic cases of Borna disease in indigene horses, represents a preceding of BDV infection in animals and man.

So, in present is not surprising the fact that an occasional exposure to household cats possible subclinical infected with BDV may represents a risk for feline-BDV infection in women especially. Our own findings in this sense shows that the risk may be doubled, and the possibility of the depressogenic effect may arrive up to 80% in the case of prolonged exposure which arise from childhood. Parenthetically, is necessary to mention that in the lack of neutralizing antibodies in BDV infection (in humans and animals) the re-infections are common occured.

Although between cyclic nature of human psychoaffective disorders and BDV persistent infection based on an abortive replication cycle in the limbic system structures could be some suggestive connection (17) the neurochemical mechanism of the BDV-induced depressive episode is incomplete known. In this context, recent findings support an altering of "luxury functions" in the brain (12), in fact an interference between BDV antigens and neurotransmitter receptors, and KA-1 receptor expressed by CA_3 neurons (glutamatergic type) and D_2 dopamine receptors appear as BDV receptors in the central nervous system (8,20).

If indeed BDV proteins may interfere (competitive inhibition) with host's proteins (neurotransmitter receptors) a functional disturbance in the limbic system physiology is total plausible, and the behaviour alterations and mood disorders could explicable be. Likewise, we can not rule out the existence of various viral mechanisms that may elude the local immune defence inducing occasionally in low grade, BDV-limbic encephalitis with intrathecally produced BDV specific IgG (1).

In any case, today clearly by the most competitive method new enzyme immunoassays (EIA) respectively for diagnostic of the BDV-infection in animals and humans with the detection of BDV-specific circulating immune complexes (CIC_s) with free antibodies and plasma antigens (p24 and p40) the positive results arrive : up to 100% in psychiatric patients and 30% in healthy individuals (5); in this manner the etio-pathogenetic contribution of BDV in the depressive episodes appear as undoubted.

In this paper, for first time in România, our findings could represent an indirect (clinico-epidemiological and epizootological) confirmation of feline-BDV infection in humans and its depressogenic effect.

In addition, the results of the present study are in line with other investigations which show that a high seroprevalence of BDV markers is observable to healthy human population from geographical zones with a great number of horses (21), to customers of raw horse meat (9) or to workers from ostriches farms (15).

Remains to be clarifyed if the inter-humans transmission of this BDV by blood transfusions, kiss, sneeze etc., could constitute occasionally a prolonging of the horizontal transmission from animals to humans of BDV infections.

CONCLUSIONS

If the results of our study will replicated be by other investigation, then feline-BDV infection in women is a reality, and the depressive episodes in these confirm the depressogenic potential of this BDV in humans. Likewise, the results of this study show that both the relative risk of feline-BDV infection and the probability of one depressive episode grow proportionally with the precoiousness and the duration of exposure to household cats. Finally, by its results this paper could represent an alarm signal for the public health and a real challenge for virologists and molecular psychiatrists of our country in the following years.

Acknowledgements. We are greatful to Dr. Liv Bode and Prof. H. Ludwig, Free University - Berlin, for their scientific help in the thematic investigations of our BDV infection study group.

REFERENCES

1. Bechter K., Herzog S., Behr W. et al., Investigations of CSF in Borna disease virus seropositive psychiatric patients, *European Psychiatry*, 1995, 10, 250-258.
2. Bechter K., Herzog S., Schuttler R., Borna disease virus - possible cause of human neuropsychiatric disorders, *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 1996, 4, 45-52.
3. Bode L., Zimmermann W., Ferszt R. et al., Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients, *Nature-Medicine*, 1995, 1, 232-236.
4. Bode L., Ludwig H., Borna disease virus - a threat/or human mental health? *S.G.M. Symposium 60*, Cambridge University Press, 2001, 269-310.

5. Bode L., Reckwald P., Severus W.E. et al., Borna disease virus - specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies - the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders, *Molecular Psychiatry,* 2001, 6, 481-491.
6. Durrwald R., Ludwig H., Borna disease virus a (zoonotic?) worldwide pathogen, *Zentralbl. Veterinarmed-B,* 1997, 44, 147-184.
7. Fu Z.F., Amsterdam J.D., Kao M. et al., Detection of Borna virus reactive antibodies from patients with affective disorders, *Journal of Affective Disorders,* 1993, 27, 61-68.
8. Gośztony G., Ludwig H., Interaction of viral proteins with neurotransmitter receptors may protect or destroy neurons, *Curr Top Microbiol Immunol,* 2001, 253, 121-144.
9. Igata Y., Yamaguchi K. et al., Borna disease virus and the consumption of raw horse meat, *Nature - Medicine,* 1996, 2, 948-949.
10. Iwata Y., Takahashi K., Peng X. et al., Detection and sequence analysis of Borna disease virus p24 RNAfrom peripheral blood mononuclear cells of patients with mood disorders, *Journal of Virology,* 1998, 72, 10044-10049.
11. Kishi M., Nakaya T., Nakamura Y. et al., Demonstration of human Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells, *FEBS Letters,* 1995, 364, 293-297.
12. Ludwig H., Bode L., The neuropathogenesis of Borna disease infections, *Intervirology,* 1997, 40, 185-197.
13. Ludwig H., Bode L., Borna disease virus : new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology, *Rev Sci Off Int Epizoot,* 2000, 19, 259-288.
14. Lundgren A.L., Zimmermann W., Bode L. et al., Staggering disease in cats: isolation and characterization of the feline Borna disease virus, *Journal of Gen Virology,* 1995, 76, 2215-2222.
15. Malkinson M., Weisman Y., Ashash E. et al., Borna disease in ostriches in Israel, *Vet Record,* 1993, 133, 304.
16. Planz O., Reutzsch C., Batra A. et al., Persistence of Borna disease virus-specific nucleic acid in blood of psychiatric patients, *Journal of Virology,* 1999, 73, 6251-6256.
17. Richt J.A., Rott R., Borna disease virus: a mystery as an emerging zoonotic pathogen, *The Veterinary Journal,* 2001, 161, 24-40.
18. Rott R., Herzog S., Fleischer B. et al., Detection of serum antibodies to Borna disease virus in patients with psychiatric disorders, *Science,* 1985, 228, 755-756.
19. Salvatore M.L., Morzunov S., Schwemmie M. et al., Borna disease virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorders, *Lancet,* 1997, 349, 1813-1814.
20. Solbrig M.L., Koob G.F., Joyce J.N. et al., A neural substrate of hyperactivity in Borna disease: changes in dopamine receptors, *Virology,* 1996, 222, 332-338.
21. Takahashi H., Nakaya T., Nakamura Y. et al., Higher prevalence of Borna disease virus infection in blood donors and peoples living near thoroughbred horse farms, *Medical Virology,* 1997, 52, 330-335.
22. Yamaguchi K., Sawada T., Naraki T. et al., Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders by electrochemiluminiscence immunoassay, *Diagn Lab Immunol,* 1999, 6, 696-700.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN RUPTURILE TENDONULUI ACHILIAN

N. Georgescu, P. Sîrbu, D. Pencu, D. Chiriţă, G. Ghionoiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Ortopedie-Traumatologie
Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN ACHILLES TENDON RUPTURES (Abstract:) This is a retrospective study of 24 Achilles tendon ruptures wich were surgically repaired. The authors have associated in the majority of cases a method of tenoplasty. The surgical technique is detailed. The postoperative treatment included two staged cast immobilizations of 30 days each, followed by rehabilitation. Results were judged as excellent and good in the majority of cases. Complications occurred in 4 patients (2 superficial infections, 2 skin necroses) and were managed succesfully. The authors strongly support the surgical treatment of tendo achileus ruptures in young active patients. **Key words:** ACHILLES TENDON, SURGICAL REPAIR

Rupturile tendonului achilian apar mai ales la adulţi tineri, fiind pe locul 3 ca frecvenţă după tendonul supraspinosului şi bicepsului brahial (1). Mecanismele uzuale de producere a rupturilor tendonului achilian sunt flexia plantară puternică şi bruscă („push off”) a piciorului de sprijin în timpul extensiei genunchiului, dorsiflexia bruscă şi violentă a gleznei (în căderile de la înălţime). Ruptura poate fi produsă şi de o lovitură directă pe un tendon contractat (5).

Un factor favorizant incriminat este aria relativ hipovasculară, supusă la microtraumatisme repetate ce determină un proces reparator incomplet. O suprasolicitare mecanică definitivează ruptura. Afecţiuni ce pot scădea rezistenţa tendonului sunt artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, hiperparatiroidismul, hiperbetalipoproteinemia şi insuficienţa renală cronică (1,8). Injectarea de steroizi direct în tendon predispune la ruptură (2).

Diagnosticul se pune prin palparea defectului tendinos, imposibilitatea de a sta pe vârfuri în sprijin unipodal pe partea afectată, testul Thompson şi eventual testul cu acul al lui O'Brien.

Tratamentul rupturilor tendonului achilian rămâne controversat. Susţinătorii tratamentului conservator cred că acesta obţine rezultate funcţionale (mobilitate, forţă) comparabile cu ale tratamentului chirurgical, evitând în acelaşi timp complicaţiile acestuia, care ajung până la 8% în unele statistici (3).

Partizanii tratamentului chirurgical (4,7) consideră că rezultatele acestuia sunt superioare din punct de vedere funcţional şi îl recomandă la pacienţi tineri, activi, datorită reducerii marcate a ratei recidivei (2-3% comparativ cu 10-30% prin tratament funcţional).

Intervenţia chirurgicală trebuie practicată în primele 7 zile de la accident, înaintea dege-nerării capetelor tendinoase. Sutura, puternic solicitată de contracţiile musculare, poate fi întărită prin tenoplastie, folosind fie lambou pediculat din tendonul achilian (Lindholm, Bosworth, Baciu), fie tendonul plantarului subţire (Chigot, Lynn) fie scurtul peronier lateral (Teuffer, Perez, Turco şi Spinella). Au fost descrise şi metode percutane (Ma şi Griffith) sau microinvazive (Nada) de afrontare a capetelor tendinoase ca şi tenoplastii cu materiale artificiale (Lieberman).

În rupturile vechi, cu retracţie mare a capetelor, după excizia ţesutului cicatriceal interpus se practică o tenoplastie ca în rupturile acute sau după tehnica lui White şi Kraynick sau Teuffer. Controversele privesc şi conduita postoperatorie - folosirea sau nu a imobilizării ghipsate, întinderea şi durata sa, precocitatea reluării sprijinului .

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 01.01.1995 - 01.10.2001 au fost trataţi chirurgical în Clinica de Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi 24 de pacienţi (23 bărbaţi, o femeie) cu rupturi ale tendonului achilian. Vârsta medie a fost de 37,5 ani (limite 17-51 ani). Mecanismul obişnuit de producere a fost cel de „push off" în timpul activităţilor sportive (18 cazuri) ; 2 rupturi s-au produs prin lovitură directă pe tendonul contractat iar 4 în timpul mersului prin „păşire în gol" sau prin „pierderea" unui pas la coborâtul scărilor. Rupturile au fost acute în 11 cazuri şi vechi în 13 cazuri. Diagnosticul s-a stabilit în toate cazurile pe baza semnelor clinice. S-a intervenit în primele 7 zile în rupturile acute şi între 2 săptămîni şi 3 luni de la accident în cazul rupturilor vechi.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Autorii au preferat în majoritatea cazurilor tenoplastia cu tendonul plantarului subţire şi răsturnarea unui lambou pediculat din tendonul achilian proximal şi aponevroza tricepsului sural peste sutură (fig. 1).

Pacientul a fost aşezat pe masă în decubit ventral cu gamba flectată pe coapsă la 20-30° şi cu piciorul atârnând. Banda hemostatică a fost utilizată în toate cazurile.

S-a practicat o incizie postero-medială, uşor curbă cu concavitatea extern, de la mijlocul gambei până puţin deasupra tuberozităţii calcaneene, interesând tegumentul, ţesutul celular subcutan şi aponevroza de înveliş a gambei. În continuare s-a incizat logitudinal peritenonul, dacă nu era deja întrerupt. S-a izolat tendonul achilian, s-au excizat porţiunile dilacerate şi degenerate ale capetelor tendonului şi ţesutul cicatricial interpus. Incizie anterioară longitudinală de degajare în aponevroza gambieră. Se evidenţiază tendonul plantarului subţire şi s-a eliberat capătul său proximal. Cu piciorul menţinut în echin s-a suturat tendonul cu fir gros neresorbabil, completând anterior şi posterior cu fire fine resorbabile. În defecte tendinoase sau retracţii importante, lipsa de substanţă a fost suplinită prin înfăşurarea tendonului plantarului subţire în jurul firelor de sutură centrale.

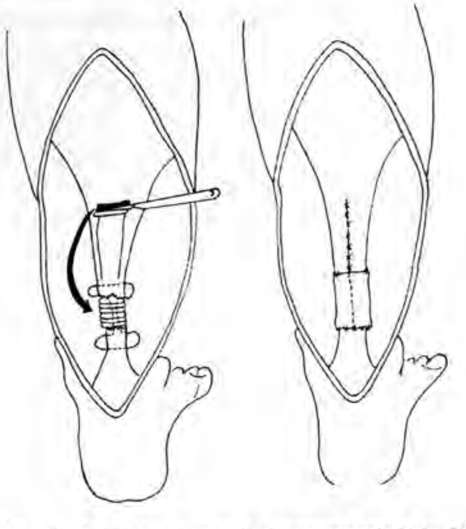


Fig. 1. Tehnica de sutură şi tenoplastie folosită (Bosworth, modificat)

Apoi s-a recoltat un lambou din tendonul achilian şi din aponevroza tricepsului sural (2-3 cm/5-6 cm/2-3 mm), pediculat distal la circa 3 cm de sutură. Lamboul se răstoarnă aplicându-se ca un manşon în jurul întregului eşafodaj. Breşa creată se suturează, iar peritenonul se închide peste zona reparaţiei cu fire resorbabile. Sutură în planuri anatomice.

Postoperator s-a practicat imobilizare cu aparat ghipsat cruro-podal pentru 30 de zile cu piciorul în echin (flexie plantară 30°, genunchiul flectat 20-25°) urmat de o cizmă de mers cu piciorul la 90° pentru încă 30 de zile şi apoi reeducare funcţională.

REZULTATE

Din cei 24 de pacienţi, 19 au fost evaluaţi clinic la un interval cuprins între 5 luni şi 5 ani postoperator. Rezultatele globale au fost bune, majoritatea pacienţilor considerând recuperarea lor totală sau aproape totală.

Autorii au evaluat clinic comparativ : mobilitatea gleznei (aproape normală) forţa musculară în flexie plantară şi dorsală (normală), amiotrofia moletului (diferenţa de circumferinţă mai mică de 1,5 cm), volumul rezidual al tendonului (mărit în aproape toate cazurile, cu tendinţă la regularizare după 1 an post-operator). Aderenţe tendinocutanate au fost observate la mulţi pacienţi, dar în toate cazurile mobilitatea gleznei a fost cvasinormală. Pacienţii şi-au reluat activitatea după 3-5 luni de la intervenţii, dar activităţile sportive au fost amânate după 6-9 luni.

COMPLICAŢII POSTOPERATORII

Rata complicaţiilor postoperatorii a fost comparabilă cu cea din literatură : infecţii superficiale în 2 cazuri (8,3%), necroză cutanată în 2 cazuri (8,3%), fistulă într-un caz (4,1%). Toate complicaţiile s-au remis după un tratament adecvat.

DISCUŢII

Deşi factorii care influenţează cicatrizarea tendonului achilian, precum şi etiopatogenia leziunilor au fost extensiv discutate în literatură, tratamentul rupturilor tendonului achilian rămâne controversat. Metoda ortopedică, deşi simplă, cu evitarea riscurilor chirurgicale şi cu spitalizare scurtă, este grevată de riscul rupturilor iterative şi al diminuării forţei musculare. În clinică am aplicat rar tratamentul conservator (la vârstnici sau sedentari), fără a urmări rezultatele în timp.

Tratamentul chirurgical oferă avantaje considerabile prin refacerea continuităţii tendonului şi întărirea sa prin tenoplastie. Are însă riscuri datorită vascularizaţiei precare a tendonului şi tegumentelor.

Puţine studii prezintă un mod preferenţial de imobilizare postoperatorie. Prelungirea imobilizării poate duce la redoarea gleznei, atrofie musculară, aderenţe cutaneo-tendinoase, tromboză venoasă.

Studii experimentale (4) şi experienţa clinică (7,8) susţin ideea mobilizării rapide în tratamentul rupturilor tendonului achilian. Tensiunile mecanice aplicate rapid asigură orientarea fibrelor de colagen şi remodelarea tendonului. Unii autori (8) susţin că în rupturi recente ale tendonului achilian este suficientă sutura simplă cap la cap şi imobilizarea cu glezna în poziţia neutră.

CONCLUZII

Tratamentul chirurgical al rupturilor tendonului achilian este preferabil la tineri, rata complicaţiilor fiind mai mică dacă se utilizează o tehnică chirurgicală corectă. Incizia posteromedială, întărirea suturii cu o tenoplastie, închiderea cu atenţie a peritenonului, incizia longitudinală anterioară a aponevrozei gambiere sunt elemente de tehnică care pot asigura rezultate postoperatorii bune, cu limitarea complicaţiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Carden T.R., Noble J., Chalmers J., Rupture of the calcaneal tendon–early and late management, *J.Bone Joint Surg*, 1987, 69B, 416- 420.
2. Delponte P., Potier L., De Poulpiquet P., Buisson P., Traitement des ruptures sous-cutanees du tendon d'Achille par tenorraphie percutanee, *Rev Chir Ortop*, 1992, 78, 404-407.
3. Inglis A. E., Scott W. N., Sculco T. P., Rupture of tendo Achilles. An objective assessment of surgical and non-surgical treatment, *J Bone Joint Surg.*, 1976, 53A, 990.
4. Jacobs D., Martens M., Comparison of conservative and operative treatment of Achilles tendon rupture, *Am J Sports Med*, 1978, 6, 107.
5. Kellam J.F., Hunter G., McElwain J. P., Review of the operative treatment of Achilles tendon rupture, *Clin Orthop*, 1984, 201, 80.
6. Naito M., Ogata K., The blood suply of the tendon with a paratenon. Experimental study using hydrogen washout technique, *Hand*,1983, 15,9.
7. Nistor L., Surgical and non-surgical treatment of Achilles tendon rupture, *J Bone Joint Surg.*, 1981, 63A, 394-399.
8. Rantanen J., Hurme T., Paananen M., Immobilization in neutral versus equinus position after Achilles tendon repair, *Acta Orthop Scand*, 1993, 64 (3), 333-335.

NOUTĂŢI

VINUL ALB POATE INDUCE UN REFLUX GASTROESOFAGIAN PRIN AFECTAREA CLEARENCE-ULUI ESOFAGIAN

Conform unui recent studiu, vinul alb poate induce un reflux gastroesofagian (RGE) prin tulburări ale clearence-ului esofagian şi poate determina episoade repetate de reflux. O echipă de cercetători din Munchen a urmărit patogenia refluxului indus de vinul alb. 12 voluntari sănătoşi au primit 300 ml vin alb sau apă degazată împreună cu un prânz standard. pH-ul şi motilitatea esofagiană au fost monitorizate timp de 90' postprandial. Analiza motilităţii s-a realizat pentru perioadele cu şi fără reflux. S-a decelat o creştere semnificativă a duratei în care pH-ul acid este mai mic de 4, a frecvenţei refluxului şi prelungirea acestuia. Nu au existat modificări ale motilităţii pentru vin şi apă, în intervalul dintre episoadele de reflux. In timpul RGE frecvenţa contracţiilor peristaltice după ingestia de vin alb a fost semnificativ redusă datorită deglutiţiei netransmise. In plus, intervalul de timp până la apariţia primei unde peristaltice după un episod de reflux, a fost prelungit după ingestia de vin alb. Proporţia episoadelor de RGE cu contracţii simultane şi cu peristaltică ineficientă, a fost mai mare după consumul de vin alb. In mod similar, proporţia de RGE cu "re-reflux" a fost crescută. Numărul undelor peristaltice necesare pentru creşterea pH-ului peste 4 a fost semnificativ diferit pentru episoadele determinate de ingestia de vin comparativ cu ingestia de apă. Numărul undelor a fost similar, când s-au urmărit motilitatea după ultimul episod de re-reflux până la creşterea pH-ului peste 4. În concluzie se poate spune că episoadele de RGE induse de vinul alb au o durată de 2 ori mai mare. În primul rând, vinul alb determină o alterare a clearence-ului esofagian datorită creşterii contracţiilor simultane şi unei peristaltici ineficiente. Al doilea mecanism este cel legat de apariţia unor episoade de RGE la nivel esofagian când pH-ul este acid după un episod anterior de reflux. (Pehl C., Frommher M., Wendl B., Pfeiffe A., White wine induces gastroesofageal reflux through esophageal disturbances. Gastroesophageal Reflux Induced by White Wine : The Role of Acid Clearence and "Re-reflux", *Am J Gastroenterol*, 2002 ; 97 (3), 561-567).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

COMPLICAŢII PARIETALE SEPTICE POSTOPERATORII

L. Dubei, Şt. Georgescu, Lili Prescorniţă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

POSTOPERATIVE ABDOMINAL WALL INFECTION (Abstract): Wound infection is the most frequent, but not the most dangerous complication. It appears in specific conditions. This study attempted to establish the rate of wound infection in a cohort of 479 patients that have been operated in the First Surgical Clinic Iaşi in an interval of 2 months. The rate found (4,6%) is well in the range of published series. We studied specific aspects determined by the special conditions we have been working. The influence of wound infection on the lengh of hospital stay and on the spitalisation cost have been adressed by this study. Wound infection prolonged the period of hospital stay by 3-4 days. We noticed that most patients with wound infection have had pre-disposant diseases (neoplasms, diabetes melitus, imunodepresion induced by radio- or chemo-therapy). The time interval the study has been performed in is short, but allows a general view of this issue. **Key words**: PREDISPOSING FACTORS, SEPSIS, POST-OPERATIVE COMPLICATIONS, ABDOMINAL WALL INFECTIONS

Dintre complicaţiile postoperatorii, cele parietale sunt cele mai frecvente (1,2,3,6,7). Este cunoscut că în apariţia acestor complicaţii intervin multipli factori grupaţi, de regulă, în 3 categorii: afecţiunea de bază, terenul biologic şi conduita terapeutică (tab. I).

În această lucrare ne propunem o analiză multifactorială a cazuisticii proprii pentru evaluarea participării fiecărui factor în apariţia infecţiilor parietale postoperatorii, cu menţiunea urmăririi speciale a unor factori particulari prezenţi în clinică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost prospectiv, fiind realizat pe toţi bolnavii internaţi şi operaţi în Clinica I Chirurgie Iaşi în perioada 01.10.2001 - 30.11.2001. Au fost studiaţi 479 bolnavi cu vârste cuprinse între 16-84 de ani (vârsta medie de 42+/ 5 ani). Fiecărui bolnav i s-a întocmit o fişă (anexată FO) în care s-au menţionat factorii cauzali identificaţi pre- şi intraoperator, complicaţiile septice apărute şi tratamentul lor.

Afecţiunile pentru care s-a intervenit au fost diverse, necesitând toate tipurile de intervenţii care se practică într-un serviciu de chirurgie generală. În studiul au fost urmăriţi şi factori particulari ce pot influenţa apariţia complicaţiilor septice parietale: terenul biologic al pacientului; terapii particulare urmate de bolnavi; caracterul intervenţiei: urgenţă sau chirurgie electivă; pregătirea preoperatorie; poziţia intervenţiei în cadrul programului operator; contaminări particulare parietale; materiale de sutură utilizate la refacerea parietală; complicaţiile parietale şi conduita terapeutică aplicată pentru rezolvarea acestor complicaţii.

REZULTATE

Analiza cazuisticii evidenţiază relaţiile dintre parametrii studiaţi şi frecvenţa şi gravitatea complicaţiilor parietale.

TABELUL I

Factori determinanţi ai complicaţiilor

1. Afecţiunea de bază	benignă malignă
2. Terenul	vârsta denutriţia hipoproteinemia carenţele vitaminice boli cronice (hepatice, pulmonare, renale etc.) diabetul obezitatea imunodepresia (radioterapia, chimioterapia, corticoterapia) discraziile sanguine transfuzii sanguine masive terapie anticoagulantă
3. Conduită terapeutică	pregătire preoperatorie : generală şi locală operaţiile în urgenţă sau chirurgie electivă antibioprofilaxia tehnica operatorie : - cale de abord - timpi septici - drenaj - refacerea peretelui abdominal

Din punct de vedere al **afecţiunii de bază**, a predominat patologia benignă - 399 de pacienţi (83,3%) faţă de cea malignă - 80 de pacienţi (16,7%). Din cei cu afecţiune benignă au prezentat această complicaţie 17 pacienţi (4,29%) - 8 celulite parietale şi 9 supuraţii, faţă de cei cu afecţiuni maligne la care complicaţia a fost întâlnită la 5 pacienţi (6,25%) - 2 celulite parietale şi 3 supuraţii.

În ce priveşte **terenul** au fost urmăriţi mai mulţi factori, fiecare având contribuţia sa la apariţia acestei complicaţii. Din punct de vedere al *vârstei*, am împărţit bolnavii în sub 70 ani şi peste 70 ani. Au fost operaţi în această perioadă 424 de bolnavi sub 70 ani (88,52%), iar complicaţia a fost întâlnită la 20 pacienţi (4,71%) - 9 celulite parietale şi 11 supuraţii. La cei 55 bolnavi peste 70 de ani (11,48%) numărul complicaţiilor parietale a fost de 2 (3,66%) - o celulită parietală şi o supuraţie

În privinţa *statusului nutriţional* (1,2,6), din lotul studiat 130 de bolnavi (27,16%) au prezentat denutriţie şi hipoproteinemie importantă care au necesitat susţinere terapeutică. Dintre aceştia, 5 pacienţi (3,84%) au evoluat postoperator cu o complicaţie septică parietală -2 celulite parietale şi 3 supuraţii.

Carenţele vitaminice (1,2,6) nu au fost cuantificate seric (din motive care nu ţin de specialitatea noastră), însă erau prezente cu mare probabilitate la bolnavii denutriţi şi chiar la unii din cei cu status nutriţional bun.

Diabetul zaharat (1,2,6) este un alt factor de risc pentru complicaţia septică parietală. În această perioadă au fost operaţi 100 de pacienţi (20,87%) care au prezentat diabet zaharat tip I sau II sau scăderea toleranţei la glucoză ; dintre aceştia 8 au prezentat în evoluţia postoperatorie complicaţia, iar 5 dintre aceştia aveau asociată diabetului şi obezitatea (a fost întâlnit un caz de obezitate morbidă - care a dezvoltat o supuraţie parietală severă cu stare septică şi insuficienţă renală acută).

Un alt factor important în apariţia complicaţiilor septice, este *imunodepresia* (1,2, 6). Aceasta a fost întâlnită la 20 de pacienţi din întregul lot. Din cei 20 de pacienţi, 12 au urmat radioterapie, 6 au urmat chimioterapie şi 2 corticoterapie. Complicaţia septică a apărut la un singur pacient din cei imunodeprimaţi (acesta fiind iradiat pentru un neoplasm rectal inferior, realizându-se ulterior amputaţie de rect pe cale abdomino-perineală)

Discraziile sanguine (1,2,6) pot determina creşterea incidenţei complicaţiilor septice. Pe lotul studiat au fost identificaţi 5 pacienţi (1,04%) cu acest factor de risc, nici unul dintre ei neavând această complicaţie în post-operator.

Transfuziile sanguine masive (1,2,6) nu au fost administrate la nici un bolnav din acest lot. Am considerat transfuzie masivă administrarea a peste 4 unităţi de sânge.

Se ştie că *terapia anticoagulantă* (1,2,6) este un factor de risc pentru complicaţia septică, mai ales în cazul în care apare o he-moragie intraparietală cu apariţia unui hema-tom intraparietal. În acest lot, terapia anti-coagulantă a fost recomandată la toţi bolnavii cu factori de risc (varice hidrostatice, obezitate, afecţiuni cardiace, mobilizare tardivă) sau care au fost supuşi unei intervenţii cu o durată mai mare de 1 oră. 20 din pacienţii cu o complicaţie septică au urmat în postoperator o terapie anticoagulantă (Clexane) fără a putea spune însă dacă anticoagularea a fost factorul care a precipitat apariţia complicaţiei.

Conduita terapeutică este un factor deosebit de important care determină apariţia acestei complicaţii. Ea diferă de la caz la caz în funcţie de tipul intervenţiei. *Pregătirea preoperatorie în urgenţă* s-a limitat la o pregătire locală obişnuită, susţinere hidroelectrolitică, evacuarea tubului digestiv şi antibioterapie. Din lotul studiat, 130 de intervenţii (27,13%) au fost practicate în urgenţă. Complicaţia a apărut la 13 pacienţi (10%) - 6 celulite parietale şi 7 supuraţii. În cazul *chirurgiei la rece, pregătirea preoperatorie generală şi locală* a fost mai complexă cuprinzând reechilibrarea hidroeletrolitică, refacerea statusului nutriţional, antibioprofilaxie sau antibioterapie, pregătirea colonului (Fortrans, X-Prep, Manitol, clisme evacuatorii). S-a intervenit electiv în 349 de cazuri (72,87%), iar complicaţia parietală a apărut la 9 bolnavi (2,57%) - 4 celulite parietale şi 5 supuraţii.

Tehnica operatorie a fost nuanţată şi a fost stabilită intraoperator în cazurile în urgenţă sau a fost prevăzută în chirurgia electivă. În ce priveşte *calea de abord* (8) s-a intervenit prin chirurgie minim-invazivă în 162 de cazuri (33,82%), iar complicaţia septică a fost întâlnită în 4 cazuri (2,53%) din care 1 celulită parietală şi 3 supuraţii. Calea de abord clasică a fost întâlnită în 317 intervenţii (66,18%), iar în acest caz supuraţia a fost întâlnită în 18 cazuri (5,67%) din care 9 au fost celulite parietale şi 9 au fost supuraţii. *Timpul septic* (1,2,3, 4,7) este factorul determinant al apariţiei complicaţiei parietale. Din cele 479 de intervenţii, timpul septic a fost prezent în 185 de intervenţii (38,62%). Din acest lot (185 de bolnavi), complicaţia septică a apărut în 16 cazuri din care 6 au fost celulite parietale şi 10 au fost supuraţii. *Drenajul* a fost modalitatea de finalizare a timpului intra-peritoneal al intervenţiei mai ales pentru cele efectuate în urgenţă. Toate intervenţiile cu timp septic au fost terminate prin drenaj. Drenajele utilizate au fost : drenajul peritoneal multiplu în cazul operaţiilor cu timp septic important şi contaminare peritoneală masivă (mai ales pentru cele efetuate în urgenţă), drenaj peritoneal simplu, drenaj subcutanat aspirativ (în special în cura eventraţiilor). *Refacerea parietală* (2,3,7) este un alt moment care poate influenţa apariţia acestei complicaţii. Este foarte important ce materiale de sutură sunt utilizate pentru parietorafie. În 300 de intervenţii (62,63%) refacerea s-a făcut în plan total utilizându-se aţă chirurgicală de poliester în 296 de cazuri şi Prolene în 4 cazuri. Complicaţia septică a apărut în 15 cazuri (5%) - 7 celulite parietale şi 8 supuraţii toate la parietorafia cu fir de poliester şi nu a fost întâlnită nici o supuraţie parietală când refacerea s-a făcut cu Prolene.

În 140 de intervenţii (29,23%) parietorafia s-a făcut în planuri anatomice folosindu-se fir resorbabil la peritoneu, fire neresorbabile la aponevroză, catgut la hipoderm şi fir de poliester sau agrafe metalice la piele. Complicaţia a apărut în 7 cazuri (5%) - 3 celulite parietale şi 4 supuraţii.

În 39 de cazuri (8,14%) refacerea parietală a necesitat utilizarea protezei "Plastex", 18 fiind montate supraaponevrotic, 10 properitoneal, 11 intraperitoneal. Complicaţia septică a fost întâlnită în 3 cazuri (7,69%) fiind reprezentată doar de celulite parietale.

DISCUŢII

Pe lotul studiat, am întâlnit aproape toţi factorii de risc pentru o complicaţie parietală septică. De ce unii prezintă această complicaţie şi alţii nu? Fiecare organism îşi are propriile particularităţi şi nici o intervenţie nu seamănă una cu alta. În lotul studiat au fost 80 de pacienţi neoplazici (16,70%) cu una sau mai multe neoplazii. Doar 5 (6,25%) au prezentat o complicaţie parietală. Se ştie că neoplazia este un factor de risc. 18 dintre pacienţii neoplazici au fost supuşi unei terapii adjuvante (radio- sau chimioterapie sau ambele) ceea ce modifică în plus starea de imunitate. Din 80 de pacieţi neoplazici, 2 pacienţi au prezentat celulită periincizională intensă (ambele intervenţii fiind pentru neoplasm gastric) care au necesitat timp de 3 zile prişniţ local şi antibiotice pe cale generală, fenomenele inflamatorii dispărând ulterior; 3 pacienţi au prezentat supuraţie care a impus extragerea a 2-3 fire şi evacuarea colecţiei (2 neoplasme de rect: o amputaţie de rect şi o rezecţie anterioară de rect - şi un neoplasm de colon stâng pentru care s-a practicat hemi-colectomie stângă) şi care a prelungit spitalizarea cu aproximativ 4 zile. Se ştie că radio- şi chimioterapia scad imunitatea, scad potenţialul de apărare împotriva agresiunii bacteriene (1,2,5,6,7). Din numărul total al pacienţilor cu radio- şi chimioterapie care este de 18 (3,75%), un singur pacient a prezentat în evoluţia postoperatorie această complicaţie (un bolnav cu neoplasm rectal ampular inferior la care s-a practicat amputaţie de rect pe cale abdomino-perineală şi la care, datorită difi-cultăţilor tehnice deosebite - hemoragie - a fost necesară lăsarea perineului deschis şi realizarea unui tamponament compresiv. Supuraţia s-a produs la nivelul perineului după suprimarea tamponametului şi realizarea suturii secundare. Complicaţia s-a rezolvat prin extragerea firelor, evacuarea colecţiei, lavaj şi drenaj ce a prelungit spitalizarea până la 30 zile postoperator. În condiţiile unui pacient supus unui tratament radio-chimioterapic, o tehnică îngrijită ne scuteşte de această complicaţie neplăcută.

Din cei 55 de vârstnici (11,48%) operaţi, complicaţia supurativă a apărut la 2 pacienţi prezentând o boală neoplazică.

Protezele reprezintă un alt factor de risc pentru apariţia complicaţiei, organismul reacţionând ca faţă de un corp străin (1,7). A fost folosită plasa "Plastex", o plasă multifilară cu textură mare în 39 de intervenţii (8,14%) utilizându-se diverse montaje (la 18 bolnavi - montaj supraaponevrotic, la 10 bolnavi - montaj properitoneal şi la 11 bolnavi - montaj intraperitoneal). Doar 3 bolnavi au dezvoltat celulită parietală care a cedat prin pansament prişniţ cu soluţie Dakin şi antibiotic cu spec-tru larg pe cale generală. Această complicaţie nu a avut repercusiuni în ceea ce priveşte integrarea plasei şi nu a prelungit spitalizarea postoperatorie faţă de evoluţia normală. Pentru a preveni această complicaţie parietală în cazul montării unei proteze, *condiţia obligatorie* este evitarea contactului plasei cu tegumentul (5).

La bolnavii la care a existat un timp septic s-a făcut repetat lavaj parietal cu ser betadinat la închiderea acestuia. De asemenea, s-a instituit drenaj pasiv peritoneal precum şi în unele situaţii drenaj aspirativ subcutan. Din cele 12 supuraţii, 10 au apărut la bolnavi la care a existat un timp septic intraoperator. Antibiograma recoltată confirmă prezenţa germenilor cu origine digestivă la nivel parietal. Complicaţia a impus administrarea de antibiotice pe cale generală. Din cele 10 celulite parietale, 6 au apărut la pacienţi deasemenea cu timp sep-tic.

Diabetul zaharat (tip I, tip II sau scăderea toleranţei la glucoză) a reprezentat un factor important pentru apariţia supuraţiei. În statistica noastră 9 bolnavi au prezentat complicaţia şi a fost necesară administrarea antibioticelor pe cale generală şi prelungirea spitalizării cu aproximativ o săptămână. Obezitatea a fost întâlnită la 5 bolnavi din cei cu supuraţii (1 obezitate morbidă), toţi având asociat şi diabetul de tip II insulino-necesitant.

Caracterul de urgenţă nu a influenţat semnificativ apariţia complicaţiei, dar este adevărat că aceasta a apărut într-un număr mai mare. Numărul supuraţiilor apărute în urgenţă a fost de 7, iar numărul celulitelor parietale a fost de 6. Cu toate că lavajul cu betadină concentrată a fost aproape sistematic la închiderea peretelui, totuşi complicaţia a apărut ceea ce duce la concluzia că: ori contaminarea microbiană a fost foarte mare, ori timpul de contact cu antisepticul a fost scurt, ori germenii sunt rezistenţi la antiseptic, ori lavajul este ineficient (totuşi numărul complicaţiilor este mic în raport cu numărul intervenţiilor). Cea mai probabilă cauză a apariţiei complicaţiilor rămâne contaminarea masivă coroborată cu un timp scurt de contact al antisepticului cu structurile parietale (4).

Chirurgia minim invazivă este o modalitate de abord prin care riscurile de apariţie a complicaţiei postoperator este mult redus, dar totuşi nu scutită de apariţie a acesteia (8). Din 162 de bolnavi operaţi pe cale laparoscopică, 4 bolnavi au prezentat o complicaţie parietală (3 supuraţii: 2 după colecistectomie pentru colecistite acute gangrenoase şi 1 pentru apendicită acută flegmonoasă; o celulită periorificeală după o colecistectomie în care contaminarea s-a făcut în timpul extragerii veziculei biliare).

Pregătirea preoperatorie (4,5) nu a influenţat semnificativ în sensul scăderii complicaţiei indiferent dacă intervenţia a fost în urgenţă sau chirurgie electivă.

În ceea ce priveşte refacerea parietală, la cei 472 de bolnavi operaţi, planul total a fost realizat la 339 de bolnavi dintre care la 39 s-a folosit proteza parietală. La 140 de blnavi refacerea s-a făcut în planuri anatomice. Supuraţia parietală a apărut în 8 cazuri după refacerea în plan total şi în 4 cazuri după refacerea în planuri anatomice. Celulita parietală a fost întâlnită în 7 cazuri cu parietorafie în plan total şi în 3 cazuri în care parietorafia s-a făcut în planuri anatomice. În ceea ce priveşte materialele utilizate la refacerea peretelui (5) s-au constatat următoarele: aţa chirurgicală de poliester a fost folosită în 300 de cazuri, firul de Prolene în 4 cazuri, aţa chirurgicală de poliester medie a fost folosită în 405 cazuri, catgutul în 210 cazuri şi agrafele în 74 cazuri. De menţionat că nu s-a constatat apariţia complicaţiilor parietale după utilizarea firelor monofilamentare. Ca şi complicaţii particulare care au fost întâlnite pe lotul studiat, fără a fi complicaţie septică şi fără a se transforma septic, au mai fost: 6 seroame subcutane care au fost evacuate fără refacere ulterioară, 3 celulite în jurul tuburilor de dren (scoase prin contraincizie) care au cedat după extragerea acestora şi 4 alergii cutanate la badijonajul cu alcool iodat. Toate aceste complicaţii nu au influenţat în nici un fel evoluţia postoperatorie.

În perioada luată în studiu numărul mediu de intervenţii pe sala de operaţie a fost de 2,62 (s-au operat la 3 săli, una dintre ele fiind utilizată în majoritate pentru intervenţii laparoscopice). Poziţia în cadrul programului operator a avut o mare importanţă în apariţia complicaţiei (nu a apărut nici o complicaţie parietală în poziţia 1 şi 2, dar e adevărat că în aceste poziţii au fost programate, de regulă, intervenţii fără timp septic).

Antibioprofilaxia (9) a fost aplicată în toate cazurile operate în urgenţă, bolnavilor cu risc (neoplazici, diabetici, obezi) şi în intervenţiile chirurgicale cu timp septic.

Complicaţia septică parietală apărută postoperator a prelungit spitalizarea în medie cu 3-4 zile cu un maximun de 30 zile de îngrijiri postoperatorii.

CONCLUZII

Procentul complicaţiilor septice parietale (4,6%) se încadrează în limitele menţionate în literatură (4-8.5%) fiind situat spre limita inferioară (1,2,3,6). Prezenţa timpului septic în tehnica operatorie a fost factorul dominant în apariţia complicaţiei septice parietale (16 cazuri - 72,72%) urmate de chirurgia în urgenţă (13 cazuri - 5,9%). Dintre măsurile profilactice subliniem valoarea izolării parietale a lavajului parietal cu betadină, a refacerii parietale în straturi anatomice cu fire monofilament, a antibioprofilaxiei şi a abordului minim-invaziv. Lotul studiat nu este foarte mare şi nici perioada de timp foarte lungă pentru a putea avea nişte rezultate definitive.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu N., Constantinescu N., *Infecţii parietale postoperatorii*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
2. Angelescu N. (sub. redacţia), *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 445-500.
3. Caloghera C., *Chirurgie de urgenţă*, Ed. Litera, Bucureşti,1980.
4. Champault G., Preparation cutanee et suppurations parietales postoperatoires en chirurgie digestive, *J Chir*, 1986, 123, 4, 185-217.
5. Marre Ph., Tentative d'evaluation du cout de la prevention de l'infection parietale en chirurgie abdominale, J Chir, 1986, 123, 4, 271-277.
6. Proca E. (sub redacţia), *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. II, Ed. Medicală, Bucureşti, 1998, 194-300.
7. Proca E. (sub redacţia), *Tratat de patologie chirurgicală*, vol. VI, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, 47-58.
8. Târcoveanu E., *Elemente de chirurgie laparoscopică*, vol. II, Ed. Polirom, Iaşi, 1998, 7-66.
9. Vaschon F., Pratique rationnelle de l'antibioterapie a visee preventive (dite aussi prophilactique) en chirurgie, *J Chir*, 1986, 123, 2, 74-81.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

UTILIZAREA BETADINEI ÎN SUPOZITOARE VAGINALE PENTRU PREGĂTIREA PRECHIRURGICALĂ A VAGINULUI

M. Zamfir[1], L. Irimiea[2], D. Raica[2], R. Stanca[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Anatomie
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină şi Farmacie
2 Clinica de Obstetrică-Ginecologie

THE USE OF BETADINE FOR VAGINA PRESURGICAL PREPARATION (Abstract): The prevention of septic complication in surgery is a major goal for each surgeon, because this type of complication can be life-threatening and very costly. Total hysterectomy is an operation in which the vagina, a septic organ by excelence, is surgically opened. Aseptizarea prechirurgicala a vaginului a utilizat metode variate. The use of betadine and tricomicon for presurgical preparation of the vagina is assessed on two groups of patients with total hysterectomy. By taking into account the frecquency of postoperatory septic complications we conclude that betadine use is recommended. **Key words**: BETADINE, TOTAL HYSTERECTOMY, SEPTIC COMPLICATION

Una dintre precauţiile importante adoptate de orice echipă chirurgicală, în orice domeniu al chirurgiei, este prevenirea complicaţiilor septice postoperatorii, care pot compromite total sau parţial actul chirurgical, uneori fiind în pericol viaţa bolnavului, iar pe de altă parte costul asistenţei medicale postoperatorii este semnificativ diferit. Chirurgia ginecologică de amputaţie se efectuează cu deschiderea vaginului în cavitatea pelvi-peritoneală. Vaginul este un organ septic în care coabitează mai multe specii microbiene saprofite, dar potenţial patogene. Actul chirurgical în sine înlătură brutal bariera mecanică şi biologică reprezentata de colul uterin, astfel încât flora vaginală, neînlaturată corespunzător înaintea intervenţiei, poate contamina direct ţesutul pelvi-subperitoneal şi chiar cavitatea peritoneală.

Metodologia aseptizării preoperatorii a vaginului reprezintă o experienţă de cele mai multe ori specifică fiecărui serviciu de profil.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv a două loturi de bolnave, operate în serviciul de Obstetrică Ginecologie, la care s-au utilizat două modalităţi de aseptizare prechirurgicală a vaginului. Primul lot cuprinde 50 de bolnave la care s-au efectuat histerectomii totale şi la care pregătirea vaginului s-a facut prin administrarea, cu 10 zile preoperator, de ovule cu tricomicon, 1 ovul pe zi, după lavajul vaginal cu septovag. La al doilea lot, tot de 50 de bolnave operate pentru afecţiuni similare, s-a utilizat betadina în supozitoare vaginale, tot 10 zile preoperator, câte un supozitor pe zi, tot

TABELUL I

Repartiţia cazurilor funcţie de afecţiune

Tipul afectiunii chirurgicale	Nr. de cazuri
Fibromioane necomplicate septic	30
Cancere de col uterin preiradiate	12
Cancere endometriale	8

TABELUL II

Complicaţiile septice posteoperatorii

Afecţiunea chirurgicală	Tipul complicaţiei septice	Nr. cazuri	Flora microbiană
Fibroame uterine	Supuraţii parietale	1	S. aureus
Neoplasme endometriale	Celulite pelvine	3	Flora multimicrobiană
	Supuraţii parietale	2	E. coli
Neoplasme ale colului uterin	Supuraţii parietale	2	*E. coli* 1 caz Enterococ 1 caz

dupa lavaj prealabil cu septovag. Se menţionează faptul că ambele loturi au beneficiat de histerectomie simplă sau largită, pentru acelasi tip de afecţiuni : 30 de histerectomii pentru fibromioame uterine necomplicate septic, 12 histerectomii pentru cancere de col uterin preiradiate, în stadiul 1 şi 2, şi 8 histerectomii pentru cancere endometriale în stadiul 1A şi 1B, fără radioterapie prealabilă, intervenţiile în aceste cazuri impunându-se datorită hemoragiei nestăpânite medicamentos (tab. I).

S-a recurs la această structurare a loturilor studiate deoarece, teoretic şi practic, bolile neoplazice ale colului şi corpului uterin asociază procese de suprainfecţie.

Toate bolnavele din ambele loturi au beneficiat de antibioterapie pre- şi post-operatorie„ constând în administrarea a 3 doze de cefalosporine de generaţia a treia, repartizate la interval de 8 ore. Post-operator s-a consemnat numărul, tipul complicaţiilor septice şi flora microbiana determinată.

REZULTATE

În primul lot s-au înregistrat 8 complicaţii infecţioase, dintre care : 5 supuraţii ale plăgii operatorii determinate de : *E. coli* 3 cazuri, *S. aureus* 1 caz şi enterococ 1 caz, 3 celulite pelvine determinate de flora plurimicrobiană (tab. II). În al doilea lot s-au înregistrat 2 supuraţii simple ale plăgii operatorii determinate de *S. aureus*.

CONCLUZII

Din analiza datelor expuse, chiar dacă studiul a fost efectuat pe un număr restrâns de cazuri, se pot formula următoarele concluzii :

1. Este evident că numărul complicaţiilor septice post-operatorii diferă semnificativ la cele 2 loturi, la care s-au adoptat două metode diferite de pregătire preoperatorie a vaginului, care rămâne principala sursă de infecţie postoperatorie în chirurgia ginecologică.

2. Flora microbiană implicată în procesele patologice ale primului lot este foarte probabil de origine vaginală, cunoscută fiind prezenţa frecventă în vagin a *E. coli* şi a entecococului.

3. Frecvenţa mai mare a complicaţiilor septice se constată la boala neoplazică, mai ales la cancerul endometrial. Cu toate acestea, infecţiile postoperatorii la aceste cazuri sunt prezente în primul lot, ceea ce face plauzibilă ipoteza infecţiei cu punct de plecare vaginal, şi nu datorită încărcăturii septice a uterului neoplazic.

4. Utilizarea betadinei la pregătirea vaginului la al doilea lot a redus semnificativ numărul de infecţii postoperatorii, care se limitează la doua cazuri de supuraţie parietală, determinate de agenţi patogeni cu prezenţă cutanată.

5. Este interesant de completat acest studiu cu examene bacteriologice efectuate înainte şi după utilizarea betadinei, pentru a se constata obiectiv eficacitatea acestui antiseptic vaginal, precum şi recolonizarea postoperatorie a vaginului, până la restabilirea echilibrului bacteriologic local, deoarece este probabilă o recolonizare anarhică, având manifestare clinică o vaginită nespecifică.

BIBLIOGRAFIE

1. Berek J.S., Adashi E., Hillard P., *Novak Ginecologie*, Ed. Medicală Callisto, Bucureşti, 1999; 513-539.
2. Mann W.J., Stovall T.G., *Gynecologic Surgery*, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1996.
3. Sweet R.L., Gynecological conditions of bacterial vaginosis, www.vaginalinfections.com
4. Thomasson J.L., Bacterial vaginosis, *Contemp Obstet Gyn*, 1999, 44, 15-24.
5. ***, Infection prevention, www.reproline.jhu.edu

NOUTĂŢI

CREŞTEREA FRECVENŢEI ULCERULUI PEPTIC HEMORAGIC ÎN RÂNDUL INTERNĂRILOR PENTRU BOALA ULCEROASĂ

Rata incidenţei ulcerului peptic în Anglia a scăzut începând din anii '50 până la mijlocul anilor '80. Totuşi perforaţiile datorate ulcerului în rândul femeilor în vârstă au crescut, posibil datorită creşterii consumului de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). De atunci, au fost introduşi în practică inhibitorii de pompă de protoni, antibioticele anti Helicobacter pylori, dozele mici de acid acetil salicilic (AAS) şi inhibitorii selectivi de receptori de serotonină (SSRI). Scopul lucrării a fost evaluarea motivelor internării pentru ulcer (1989-1999 Anglia), mortalitatea prin ulcer (1958-1998 Anglia şi Ţara Galilor) şi a tratamentului cu potenţial de a influenţa evoluţia bolii ulceroase (1990-1999 Anglia). Datele statistice privind internările şi mortalitatea prin ulcer au fost obţinute de la Oficiul Naţional de Statistică. Între 1989-1990 şi 1998-1999 s-au inregistrat vârfurile de incidenţă privind hemoragiile digestive superioare (HDS) la pacienţii în vârstă, în particular prin ulcer duodenal. Rata perforaţiilor prin ulcer gastric a scăzut de-a lungul anilor, dar cea prin ulcer duodenal în rândul bărbaţilor în vârstă, a crescut. De la mijlocul anilor '80, mortalitatea prin ulcer a scăzut pentru toate grupele de vârstă cu excepţia femeilor peste 60 de ani cu ulcer duodenal. Între 1990-1999 numărul de prescripţii pentru antihistaminice H2 a rămas constant, dar pentru inhibitorii de protoni a crescut cu 5000%, AAS 75 mg cu 460%, anticoagulante orale (AO)- 200%, AINS -13%,. De la introducerea SSRI în 1991, prescrierea lor a crescut de 15 ori. Concluzii : rata internărilor pentru HDS prin ulcer gastric şi duodenal hemoragic şi pentru ulcer duodenal perforat a crescut în rândul subiecţilor în vârstă cu excepţia perforaţiei prin ulcer gastric, concomitent cu creşterea prescripţiei inhibitorilor de pompă de protoni, AAS în doze mici de, AO, SSRI. (Higham J., Kang J.-Y., Majeed A., Recent trends in admissions and mortality due peptic ulcer in England-increasing freqvency of haemorrage among older subjects, *Gut*, 2002, 50, 460-464).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

OBICEIURILE ALIMENTARE ALE ADOLESCENŢILOR DE LA LICEUL PEDAGOGIC DIN IAŞI

Adriana Albu[1], L.L. Indrei[2], M. Albu[3], Marta Popescu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie
Facultatea de Medicină
[1]Disciplina de Igienă
Facultatea de Medicină Stomatologică
[2]Disciplina de Igiena Alimentaţiei
[3]Dispensar Medical Dumeşti, Vaslui
[4]Facultatea de Bioinginerie Medicală

NUTRITIONAL HABITS OF ADOLESCENTS FROM IAŞI PEDAGOGIC HIGH SCHOOL (Abstract): The nutritional habits of a group of high school students are under surveillance.The future teachers will be able to give advices to the children families if they have the knowledge. Only 60.3% of the future teachers are taking their breakfast, although the great majority (94.9%) are well aware of its importance. The use of fresh vegetables is met in 97.4% of cases and the use of fresh fruits in 100% of cases. The bread used is in 93.6% of cases white bread and the milk intake is reduced in 48.7% of cases. As snacks they prefer sweets (46.1%) or bakery products (39.7%), although they know that these products are unhealthy. Regarding their own body weight, 42.3% are incorrectly appreciated. Key words: NUTRITIONAL HABITS, FOOD INTAKE, BODY WEIGHT

Funcţionarea normală a organismului uman depinde de asigurarea necesarului de substanţe nutritive (proteine, lipide, glucide, elemente minerale, vitamine). Procurarea lor este asigurată printr-un aport alimentar corespunzător, ritmic şi echilibrat (6).

Comportamentul alimentar poate fi definit că un ansamblu de reacţii îndreptat în direcţia procurării şi consumării alimentelor. La animale consumul alimentar are loc sub impulsul unui instinct. La om actul alimentar cuprinde o serie de reacţii reflexe înăscute (instincte) precum şi unele reacţii câştigate prin experienţă proprie (7). Aceste reacţii câştigate duc la apariţia liberului arbitru, a alegerii. Alegerea poate avea efecte diferite asupra organismului uman:

- poate dirija raţional consumul în funcţie de necesarul nutritiv;
- poate duce la un consum dezechilibrat cu excese pe unele grupe alimentare şi deficite pe altele (2).

Obiceiurile alimentare sunt moştenite din familie şi vor fi transmise propriei familii. Învăţătorul este apropiat de familiile elevilor şi devine un sfătuitor pentru acestea. Din acest motiv el trebuie să aibă informaţii legate de alimentaţia raţională. Dacă aceste informaţii sunt deficitare şi sfaturile oferite familiilor sunt incomplete. Din acest motiv am insistat asupra obiceiurilor alimentare ale elevelor din clasa a XIII-a care peste câteva luni vor deveni învăţători.

MATERIAL ŞI METODĂ

Investigaţia a fost realizată la Liceul Pedagogic din Iaşi. Au fost chestionate 78 de eleve din clasa a XIII-a cu vârste cuprinse între 18 şi 21 de ani.

Am aplicat un chestionar cu 35 de întrebări legate de obiceiurile alimentare ale elevilor. În paralel s-au realizat măsurători somatometrice (greutate, talie) care au permis calcularea indicelui de masă corporală (I.M.C. = greutate/talie^2). Valorile cuprinse între 18,5 şi 24,9 sunt considerate normale, cele mai mici de 18,4 indică subnutriţia, iar cele superioare nivelului de 25 diagnostichează obezitatea (3).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În interpretarea rezultatelor vom insista asupra obiceiurilor alimentare, acordând o a-tenţie redusă cantităţilor consumate. De ase-menea, în prezentarea rezultatelor am luat în discuţie cele mai importante aspecte consta-tate şi nu am discutat detaliat fiecare din cele 35 de întrebări ale chestionarului.

1. Ai luat micul dejun? Crezi că el este important?

La elevi caracteristicile funcţionale ale aparatului digestiv impun fragmentarea meselor în 3 mese principale şi o gustare. La prima întrebare se remarcă 60,3% răspunsuri pozitive şi 39,7 % răspunsuri negative (tab. I).

La întrebarea următoare se remarcă 94,9% răspunsuri afirmative. Majoritatea elevelor recunosc importanţa micului dejun dar cu toate acestea unele sar peste masa de dimineaţă.

2. Crezi că mănânci prea mult zahăr?

Celula nervoasă foloseşte glucidele ca unică sursă de energie. În condiţiile activităţii intelectuale intense celula nervoasă îşi epuizează rezervele energetice şi apare necesitatea consumului de zahăr (4). În majoritatea cazurilor (64,1 %) răspunsul este NU. Atrag atenţia 35,9 % fete la care răspunsul este pozitiv. Aceste eleve sunt preocupate de menţinerea greutăţii corporale, motiv pentru care consideră consumul de zahăr ca fiind crescut.

3. Mănânci legume crude?

Legumele crude sunt bogate în vitamina C care se distruge prin fierbere sau conservare. Majoritatea elevelor (97,4%) consumă astfel de produse deci nu sunt probleme.

4. Mănânci fructe proaspete? la micul dejun, la prânz, la gustare, la desert (tab. II). Consumul de fructe proaspete apare la 100 % din cazuri.

Fructele proaspete sunt consumate, de regulă, ca desert (75,6%) sau la gustare (67,9%). Aceste produse oferă un aport energetic scăzut, dar sunt bogate în vitamine. În aceste condiţii ele sunt recomandate în cura de slăbire, sau pentru menţinerea constantă a greutăţii corporale (1,6).

5. Ce sucuri de fructe bei?

Sucurile de fructe conservate asiguă suplimentarea aportului hidric al organismului (7). Se remarcă 14,1% eleve care nu consumă astfel de produse din motive economice (sunt scumpe). În topul preferinţelor se remarcă sucul de portocale (37,2%), de mere (14,1%) şi de lămâie (12,8%).

6. Ce fel de pâine mănânci cel mai des?

Majoritatea elevelor (93,6%) preferă consumul de pâine albă. Apare şi un răspuns surpriză: "nu mănânc pâine". Acest răspuns este dat de o elevă cu un indice de masă corporală de 24,97. Ea este preocupată de greutatea sa corporală şi a exclus pâinea din alimentaţie.

7. De câte ori pe zi bei lapte?

Laptele este un aliment bogat în principii nutritive, dar are o valoare energetică mică. Din acest motiv el este recomandat în cura de slăbire (5,8). Tab. III ne prezintă consumul zilnic de lapte.

Atrag atenţia 48,7 % fete care nu consumă lapte zilnic. Acest consum redus de lapte se va repercuta negativ asupra stării lor de sănătate.

TABELUL I

Frecvenţa consumului alimentar matinal

Consum	Ai luat micul dejun ?		Crezi că el este important ?	
	DA	NU	DA	NU
Număr	47	31	74	4
%	60,3	39,7	94,9	5,1

TABELUL II

Consumul de fructe proaspete

Cazuri	La mic dejun		La prânz		La gustare		La desert	
	DA	NU	DA	NU	DA	NU	DA	NU
Număr	20	58	50	28	53	25	59	19
%	25,6	74,4	64,1	35,9	67,9	32,1	75,6	24,4

TABELUL III

Consumul zilnic de lapte

Consum	0	1	2	3	multe ori	total
Număr	38	30	7	1	2	78
%	48,7	38,5	8,9	1,3	2,6	

TABELUL IV

Gustările preferate

Gustare	Brânză	Fructe	Legume	Dulciuri	Patiserie
Număr	13	29	15	36	31
%	16,6	37,1	19,2	46,1	39,7

8. Ce gustări mănânci cel mai des ?

Activitatea şcolară solicită organismul astfel că rezervele energetice scad. Refacerea rezervelor energetice se face cu legume şi fructe sau cu dulciuri şi produce de patiserie (tab. IV).

Majoritatea fetelor au marcat câte 2 opţiuni, iar în topul preferinţelor se plasează dulciurile (46,1%) şi produsele de patiserie (39,7%), produse care asigură un aport energetic mare, deci îngraşă. Mult mai recomandabil ar fi consumul de fructe ce asigură un aport energetic scăzut.

La întrebarea legată de consumul fructelor la gustare apar 53 de răspunsuri pozitive, pe când acum se remarcă doar 29 răspunsuri. În 24 de cazuri fetele mănâncă uneori fructe la gustare, dar în topul preferinţelor ele sunt plasate după dulciuri şi produsele de patiserie.

9. Îţi pui sare în mâncare? Crezi că multă sare îţi face rău ?

Sarea alături de alte condimente dau gust bun mâncărurilor stimulând astfel apetitul. Pentru cura de slăbire sarea nu este deci recomandată (4). Cu toate acestea, la prima întrebare 80,8% din fete răspund pozitiv (tab. V).

Fetele îşi pun sare în mâncare chiar dacă ştiu că aceasta poate fi dăunătoare (78,2%). Se remarcă şi 21,8% răspunsuri negative, adică excesul de sare nu face rău. Aceste răspunsuri denotă o lipsă de informare în acest sens, ceea ce are efecte negative.

10. Ce mănânci cel mai des? peşte, pui, porc

Predomină consumul de carne de pui, urmat de cel de carne de porc şi vită (tab. VI). Se remarcă 12 eleve care fac 2 opţiuni şi una chiar cu 3 opţiuni.

TABELUL V

Consumul de sare

Cazuri	Pui sare în mâncare ?		Excesul de sare face rău ?	
	DA	NU	DA	NU
Număr	63	15	61	17
%	80,8	19,2	78,2	21,8

TABELUL VI

Tipul de carne consumat frecvent

Tip carne	Peşte	Pui	Porc, vită	2 opţiuni	3 opţiuni
Număr	7	45	40	12	1
%	8,9	57,7	51,3		

TABELUL VII

Aprecierea propriei greutăţi corporale

Valoare	Mică	Bună	Mare
Număr	9	49	20
%	11,5	62,8	25,7

TABELUL VIII

Greutatea corporală a fetelor

Valori I.M.C.	Mici	Bune	Mari
Subnutriţie	**3**	6	3
Normal	6	**42**	17
Obezitate	-	1	-

La noi în ţară nu există încă obiceiul alimentaţiei vegetariene. Se preferă consumul de carne, mai ales în rural, şi în mod special în perioadele sărbătorilor (4).

11. Consideri că greutatea ta este : tocmai bună, prea mare, prea mică (tab. VII).

În majoritatea cazurilor (62,8%) fetele se încadrează la nivelul BUN. Remarcăm 25,7% fete care se suspectează de obezitate şi alte 11,5% care se consideră subnutrite. Pentru a aprecia obiectiv rezultatele vom face comparaţia dintre opiniile fetelor şi valorile indicelui de masă corporală (3) (tab. VIII).

Aprecierea corectă apare doar în 45 de cazuri. Se remarcă 3 fete ce se încadrează la ni-vel mic şi care au subnutriţie şi 42 de eleve cu valori normale ce se încadrează la BUN. Atrag atenţia 33 de tinere care nu-şi apreciază corect greutatea corporală. Problema serioasă poate apare la cele cu subnutriţie care se consideră la un nivel bun (6 cazuri) sau chiar mare (3 cazuri). Dacă încep o cură de slăbire ele pot ajunge uşor în spital cu o formă gravă de subnutriţie.

CONCLUZII

Elevele au destul de puţine informaţii legate de normele de alimentaţie raţională. Ele se orientează după informaţiile obţinute în fa-milie care frecvent sunt incomplete.

Se consumă cantităţi mari de legume şi fructe proaspete, alimente recomandate în cura de slăbire. Din păcate consumul de lapte este insuficient chiar dacă este vorba de un aliment bogat în elemente nutritive dar care asigură un aport energetic scăzut.

Tinerele nu cunosc metodele obiective de apreciere a greutăţii corporale, astfel că ele pot ajunge uşor în situaţii de limită.

Viitorii învăţători au puţine informaţii în acest sens, deci sfaturile acordate familiilor elevilor vor fi modeste. Este necesară educarea învăţătorilor în acest sens pentru a fi capabili în viitor să îndrume corect elevii şi familiile acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. Cabane J., *Le guide des vitamines*, Ed. Menges, Paris, 1985.
2. Chauchad C., *Mangez Allege, Mangez Gormand*, Ed. Encre, Paris, 1989.
3. Cynober L., Aussel C., *Exploration de l'etat nutritionel*, Ed. Medicales Internationales, Paris, 1998.
4. Gavăt V., Indrei L.L., *Alimentaţia omului sănătos*, Ed. Contact Internaţional, Iaşi, 1995.
5. Harward M., *Terapia nutriţională în osteoporoză. Rolul calciului*, Clinicile Medicale ale Americii de Nord, Ed. Medicală, Bucureşti, 77, 4, 1993.
6. Marino D.D., Nutritional Concerns During Adolescence, *The pediatric clinics of nourth america*, ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 27, 1, 1980, 125-140.
7. Mincu I., Popescu A., Ionescu Târgovişte I., *Elemente de biochimie şi fiziologie a nutriţiei*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.
8. Roche C., Calcium, Pour prevenir l'osteoporose, *Impact Medecin*, 1996, 324, 2, 50-51.
9. Solere P., Comportement de l'adolescent, *Impact Medecin*, 1996, 324, 2, 10-11.

NOUTĂŢI

SISTEM DIGITAL DE ELECTROHISTEROGRAFIE

Identificarea momentului real al declanşării travaliului se realizează clasic prin examen clinic sau înregistrări de tocodinamometrie internă sau externă, dar aceste metode pot avea erori în aproape 50% din cazuri. Înregistrarea activităţii electrice uterine prin electrohisterografie (EHG) poate reprezenta o alternativă la metodele clasice. Semnalul EHG înregistrat cu electrozi de suprafaţă apare sub forma unor salve de biopotenţiale electrice, cu frecvenţă de 0,01- 3 Hz şi amplitudinea între 50 ?V şi 5 mV. Utilitatea EHG poate fi dată de identificarea corectă a momentului declanşării travaliului şi a travaliului prematur, care necesită o atitudine terapeutică adecvată. Autorii au pus la punct o tehnică de înregistrare indirectă (de suprafaţă, cu electrozi plasaţi abdominal) a semnalului EHG, prelucrat cu ajutorul unui bloc digital şi al unui *software* dedicat. Au fost incluse în studiu un număr de 21 de gravide. Înregistrările de EHG au fost supuse analizei spectrale de putere, care sugerează că pe masura avansării travaliului se produc modificari specifice în două domenii de frecvenţă (0,20 - 0,45 Hz şi respectiv 0,8 - 3 Hz). Autorii sugerează posibilitatea utilizării acestor înregistrări în vederea identificării travaliului prematur şi a rolului EHG în evaluarea proceselor asociate travaliului. (Snowden S., Simpson N.A.B., Walker J.J., A digital system for electrophysterography, *Physiol Meas*, 2001, 22, 4, 673- 679).

F. Filip

EVALUĂRI MEDICO-LEGALE PRIVIND RELAŢIA CONJUGALITATE-DIVORŢIALITATE

Simona Irina Grămadă[1], Gh. Scripcaru[2]

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

1 Catedra de Anatomie

2 Catedra de Medicină Legală

FORENSIC ASSESSMENTS REGARDING THE RELATIONSHIP BETWEEN CONJUGATION AND DIVORCEMENT (Abstract): The aim of this paper is to make a critical analysis of the divorcement in a particular area, to find out both the conditions which lead to divorcement and the importance of the sexual misconducts of the involved couples. The study consisted of 1 witness group and 3 lot groups and used two methods of investigation: the questionnaire method as well as the interview method. The aspects linked to the sexuality of the couple seem to be frequent, having bad consequences to the structure and the dynamic of the couple finally entailing the divorcement of the couple. The pre-, marital and postmarital advice needs to be linked on the avoiding of the sexual dysfunctions. The expert's attitude is to accurately find out a marital misconduct and to try to switch an argumentative divorcement into an accordant one. **Key words**: DIVORCEMENT, SEXUAL DISFUNCTION, EXPERT

În domeniul dreptului la viaţă intimă, medicina legală este o medicină a echilibrului, a progresului relaţiilor umane prin protejarea omului şi a drepturilor sale, libertatea şi inviolabilitatea sexuală fiind atribute ale personalităţii umane protejate de relaţiile sociale şi de lege. Schimbările din viaţa comunităţilor tradiţionale, modificările intervenite în regimul proprietăţii, al bunurilor şi în statutul social al membrilor familiei, monopolizarea sexualităţii monogamice de către familie a devenit treptat atributul principal al familiei moderne (1,3).

În cadrul cuplurilor cu risc de disoluţie, sunt implicate următoarele aspecte: *sexualitatea* (care suferă distorsiuni în cadrul cuplurilor instabile atunci când este lipsită de afecţiune şi comunicare), *afecţiunile genitale invalidante* (au importanţă majoră asupra cuplului, patologia aparatului genital feminin având efecte asupra personalităţii femeilor), *situaţiile conflictuale* (care pot avea ca efecte stări de frustrare legate în principal de problematica sexuală - impotenţă, ejaculare precoce), *incompatibilitatea imunologică* (care apare sub forma unei stări alergice între parteneri, manifestate în plan biologic şi psihologic) (4,5,8).

Tulburările sexuale se impun ca o patologie de cuplu şi doar medicul poate stabili ştiinţific responsabilităţile într-o astfel de patologie, în faţa eşecurilor sexuale, omul având tendinţa de a substitui realitatea cu o imaginaţie legată de sexualitate, de unde creşterea frecvenţei perversiunilor sexuale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Plecând de la aceste realităţi, de la necesitatea explorării mecanismelor şi disfuncţionalităţilor biologice, psihologice şi sociale ce stau la baza rupturii conjugale, analiza fiecărei cauze în parte şi a intercondiţionării lor, vizează elaborarea unor concluzii sintetice corespunzătoare timpului şi teritoriului analizat şi pe cât posibil, cu valoare de paradigmă. Am analizat în ce măsură divorţul constituie un indicator fidel de patogeneză a cuplului, atât în forma sa acută de criză a coeziunii familiale, cât şi în forma sa cronică, de uzură, a coeziunii sanogenetice a cuplului, în ce măsură matricele de coeziune a cuplului corespund şi se suprapun matricelor de disoluţie şi ruptură (2,6,7).

Cercetarea a respectat rigorile impuse studiilor caz-martor. Au fost cuprinse în studiu un lot martor şi trei loturi test. Cele trei loturi test au însumat în total 252 persoane, iar lotul martor a cuprins 278 persoane cu vârste cuprinse între 18 şi 65 ani, de ambele sexe, din mediul urban şi rural. Au fost respectate regulile etice şi legale de efectuare a cercetării pe subiecţi umani, îndeosebi cele legate de consimţământ. Studiul a utilizat ca principale metode de investigare metoda chestionarului şi metoda interviului clinico-anamnestic. Chestionarele au conţinut întrebări care au investigat următoarele domenii : *1. diagnosticul sanogenezei şi disoluţiei cuplului* (identificarea : factorilor de legătură dintre cei doi parteneri, a problemelor care survin în relaţia de cuplu, modului de soluţionare a acestor probleme) ; *2. separarea şi divorţul* (conflictul conjugal, cauzele reale de divorţ, metodele utilizate în declanşarea procesului de divorţ) şi *3. consecinţele separării şi divorţului* (asupra partenerilor şi copiilor).

REZULTATE

Lotul test 1 a fost selectat : dintr-un total 1323 persoane dintre care 1290 persoane de sex masculin şi 33 persoane de sex feminin care ispăşeau o pedeapsă privativă de libertate (iunie 2001) într-o unitate cu profil legal (40,24% de sex feminin, 59,76% de sex masculin). Lotul test 2 a cuprins persoane cu studii superioare, din mediul universitar, medical, juridic, tehnic şi economic din Iaşi (48,39% de sex feminin, 51,61% de sex masculin). Lotul test 3 a cuprins 108 persoane alese aleatoriu dintre bolnavii cu afecţiuni psihiatrice de gravitate redusă şi medie, internaţi în Spitalul de Psihiatrie Socola - Iaşi (în perioada iunie-iulie 2001).

Lotul 1. Violenţa intramaritală (36,7%), alcoolismul (35%), disfuncţiile sexuale masculine (9,1%) şi infidelitatea (31,8%) sunt cauzele de divorţ incriminate de peste o treime din subiecţii studiaţi, disfuncţiile sexuale masculine (9,1%) fiind mai frecvente decât cele feminine (0,8%). În ce priveşte reacţiile psihice din divorţ şi/sau post-divorţ arată că mai frecvent afectate (declarativ) în relaţia intimă sexuală sunt femeile (8,1%) şi mai puţin bărbaţii (6,4%) (fig. 1). Subiecţii de sex masculin (20,9%) recunosc că lipsa armoniei sexuale intramaritale a avut un impact negativ asupra comportamentului lor conjugal.

Lotul 2. Distribuţia motivelor căsătoriei, pe frecvenţe cumulate, arată că alături de dragoste (90,32%), compatibilitate (33,87%) şi situaţie financiară (6,45%), relaţiile sexuale favorabile (29,03%) au un rol major ; femeile au acordat o importanţă mai mare ultimului factor (36,67%), faţă de bărbaţi (21,88%). În instanţă, simpla neînţelegere familială sau nepotrivire de caracter domină invocarea cauzelor divorţului deşi în realitate pot fi alte cauze (cum ar fi disfuncţiile sexuale care, la intelectuali, sunt dificil de prezentat). Corespondenţa (ajustarea) reciprocă sexuală este un factor important (67,7%) în stabilitatea căsniciei (fig. 2).

Dizarmonia sexuală se află la originea infidelităţii conjugale şi deci a divorţului, când, cu atât mai veridic, divorţul devine o supapă de securitate pentru parteneri, frecvenţa divorţului prin astfel de cauze având limitele fixate de absenţa nupţialităţii. Dizarmonia conjugală, tensiunile şi ruptura

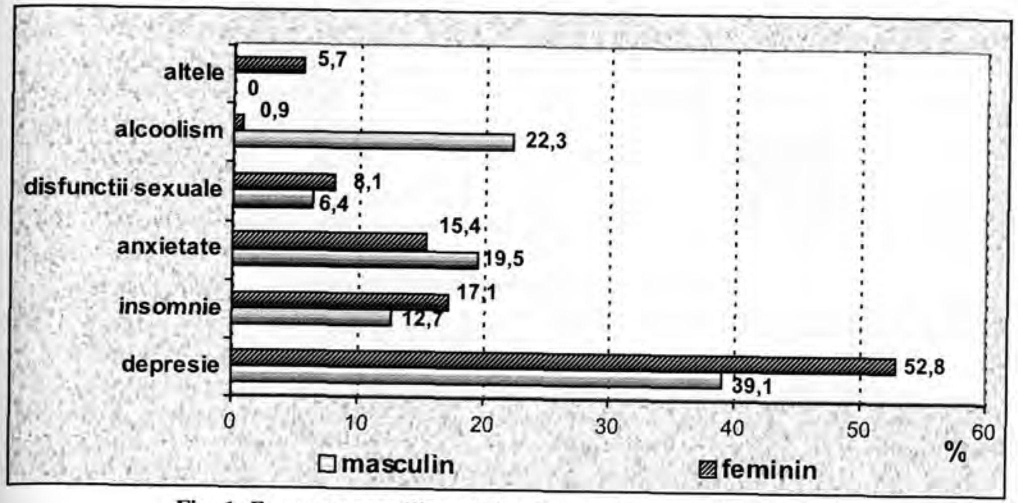


Fig. 1. Frecvenţa reacţiilor psihice divorţ şi/sau post-divorţ - *total*

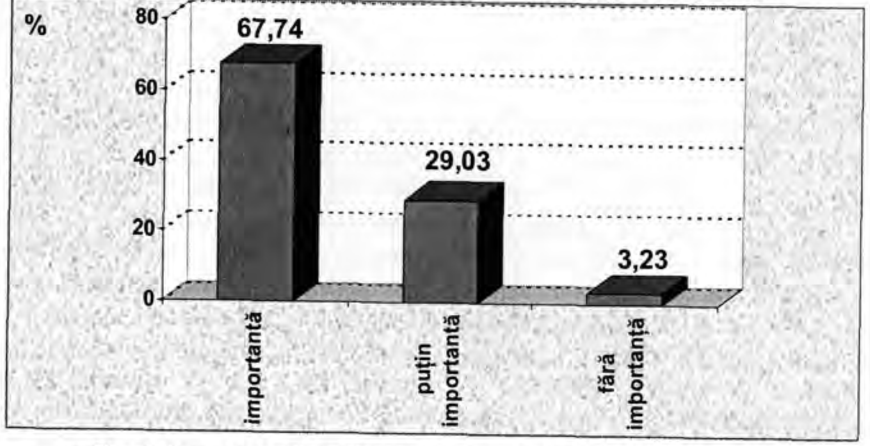


Fig. 2. Importanţa ajustării reciproce sexuale în relaţia intramaritală

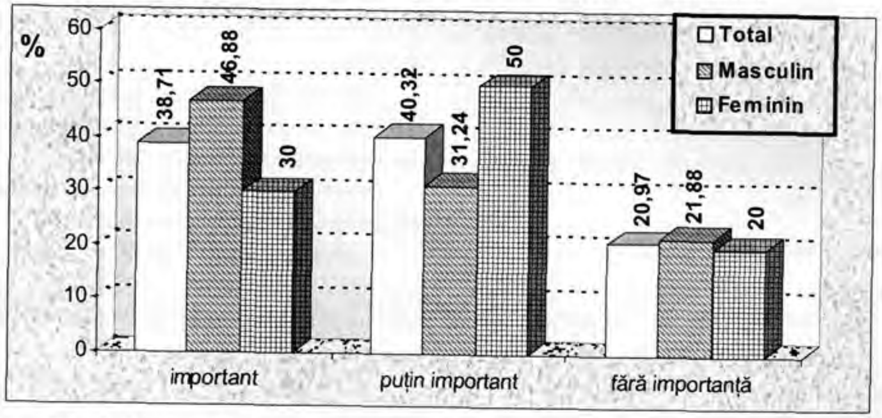


Fig. 3. Importanţa divergenţei în corespondenţa sexuală în disoluţia familiei

TABELUL I

Armonia sexuală condiţie a conjugalităţii ***(pe sexe)***

Importanţa armoniei sexuale conjugale	Total	Masculin	Feminin
	%		
Importantă	71,30	80,00	65,08
Puţin importantă	19,44	15,56	22,22
Fără importanţă	9,26	4,44	12,70
Total	100	100	100

TABELUL II

Divergenţele în domeniul sexual ***(pe sexe)***

Importanţa dizarmoniilor în domeniul sexual	Total	Masculin	Feminin
	%		
Important	34,26	35,56	33,33
Puţin important	30,56	33,33	28,57
Fără importanţă	35,18	31,11	38,10
Total	100	100	100

apar în momentul când unul dintre cei trei piloni ai căsniciei (banii, divergenţele sexuale, lipsa dragostei) devine generator de tensiuni intramaritale (fig. 3).

Lotul 3. Motivaţia stărilor conflictuale intrafamiliale arată că viaţa sexuală a fost importantă pentru 8,33% din cei chestionaţi, iar reacţiile psihice post-divorţ arată că problemele sexuale au avut un rol la 15,74%. *Importanţa monogamiei pentru homeostazia familiei* arată că reglementarea monogamică a sexualităţii pare a fi o funcţie principală atât pentru femei (93,6%) cât şi pentru bărbaţi (97,7%). Armonia sexuală îşi păstrează un loc aparte oricare ar fi vârsta, modul de viaţă sau mediul social (tab. I). Proporţiile pentru cei care consideră dizarmoniile sexuale importante (34,26%) sunt aproape egale cu cei care le consideră fără importanţă (35,18%), lucru corelat şi cu structura pe grupe de vârstă a lotului studiat (tab. II).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Din datele noastre rezultă că *sfatul conjugal* al medicului expert *se va axa pe*: evitarea disfuncţiilor sexuale şi de neconsumare a conjugalităţii prin „fobie de penetrare" urmată deseori de „viol conjugal", prin tulburări de dinamică sexuală masculină sau frigiditate feminină, prin devianţe sexuale în care există tendinţa degajării, mai strident a bărbatului, de responsabilitate şi pentru o partajare corectă a acesteia, argumentând influenţa afectivităţii şi consecinţelor ei ca şi posibilităţile de terapie eficace. Consilierul marital va depune toate eforturile psihoterapeutice pentru ca sexul să dispară ca diferenţă şi să se impună ca referinţă, succesul unei căsătorii depinzând de ajustare tolerantă şi corespondenţă reciprocă. Conduitele sexuale mai permisive astăzi, ce aduc o toleranţă mai scăzută faţă de conflictele de infidelitate, vor evidenţia dacă, sub aceste conflicte, nu se ascund diferite asimetrii sexuale camuflate în nevroze sau sinistroze de prejudiciu sau abandon.

Criteriologia încheierii fiabile a căsătoriei pentru prevenirea divorţului aduce în discuţie următoarele probleme:

- existenţa anomaliilor de dezvoltare sexuală fac căsătoria neconsumabilă;

- existenţa unor boli psihice apărute pe parcursul conjugalităţii şi care fac imposibilă convieţuirea (alienare mintală, nocivitate psiho-patologică);

- stabilirea erorii privind calităţile partenerului (dol) prin existenţa unei boli psihice disimulate, a homosexualităţii sau sterilităţii ce au afectat validitatea consimţământului la căsătorie;

- nerespectarea diferenţei de sex prin existenţa unor intersexualităţi ce duc la lipsa de consumare a căsătoriei;

- nerespectarea vârstei matrimoniale sau încălcarea prevederilor legale privind vârsta la căsătorie cu consecinţe ulterioare asupra stabilităţii ei;

- nerelatarea reciprocă a stării de sănătate şi insuficienţa certificatului prenupţial ce ar trebui să fie cât mai exhaustiv medical vizând calitatea relaţiilor sexuale şi psihice ulterioare (armonia organo-funcţională a sexualităţii).

Odată divorţul intentat se pun probleme de tipul:

- incompatibilităţilor sexuale survenite pe parcursul căsătoriei, de aici necesitatea examinării, pe rând, a fiecărui partener şi apoi a lor împreună. Expertiza corectă trebuie să partajeze ştiinţific responsabilitatea unor asemenea disfuncţii sexuale, mai ales că încă există un divorţ-sancţiune în practica judiciară;

- certificarea medico-legală a violenţei intra-familiale sub toate formele sale (psihică, fizică, sexuală) asupra unui partener sau asupra copiilor;

- stabilirea delictului de adulter (existent încă în legislaţie) şi în afara flagrantului delict prin cercetarea amprentei genetice a lichidului seminal din căile genitale ale victimei.

Rolul expertului este de a partaja corect o dizarmonie conjugală care justifică divorţul (protocol de expertiză semnat de ambii parteneri), când responsabilitatea corect partajată va apare numai în condiţii de libertate, dialog anamnestic şi explorator. A restabili pacea într-o relaţie conjugală deteriorată cere astfel disponibilitate a expertului şi partenerilor pentru ca, prin concilierе, un divorţ conflictual să fie transformat în divorţ de acord.

Dacă înainte spovedania şi tribunalul luau cunoştinţă de asemenea drame, astăzi, când ştiinţa penetrează masiv gândirea umană, se impune ca aceste drame să facă cu precădere obiectul investigaţiei ştiinţifice.

BIBLIOGRAFIE

1. Astărăstoae V., Almoş B.T., *Responsabilitatea juridică medicală în România. Premise pentru un viitor drept medical*, Ed. Polirom, Iaşi, 2000.
2. Grămadă S.I., *Divorţul şi implicaţiile sale (cauze, consecinţe, criteriologie medico-legală, predicţie, sanogeneză familială şi evaluări de lege ferenda)*, Teză de doctorat, UMF „Gr.T. Popa", Iaşi, 2001.
3. Mason K.J., *Medico-legal Aspects of Reproduction and Parenthood*, Ed. Ashgate, 1998.
4. Mitrofan I., Ciupercă C., *Incursiune în psihosociologia şi psihosexologia familiei,* Editura Press Mihaela, Bucureşti, 1998.
5. Scripcaru Gh., Pirozinski T., Boişteanu P., *Psihogeniile în patologia medico-relaţională,* Ed. PsihOmnia, Iaşi, 1997.
6. Scripcaru Gh., *Medicina legală expertală în România*, Ed. Cugetarea, Iaşi, 2000.
7. ***, *Undercurrents of divorce*, Shelley D.S. eds., University of East London, U.K. Socio-Legal Studies, 1999.
8. ***, *Divorce : a psychosocial study*, Shelley D.S. eds., University of East London, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

STANDARDIZAREA MEDICAMENTULUI VEGETAL ÎN PRINCIPII ACTIVE - CERINŢĂ A FITOTERAPIEI MODERNE

Anca Miron, Clara Aprotosoaie, Monica Hăncianu, A. Tincu, Anda Croci, Ursula Stănescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Farmacognozie - Fitoterapie

STANDARDIZATION OF VEGETAL MEDICINE IN ACTIVE COMPOUNDS - A REQUIREMENT OF MODERN PHYTOTHERAPY (Abstract): We carried out comparative qualitative and quantitative studies of the main active compounds in several types of *Cynara* medicinal tea. Our studies emphasized the fact that the medicinal teas contain polyphenolcarboxilic acids, flavonoides and sescviterpenic lactones, but not cynarine, the main compound which develops coleretic and colecistokinetic effects. The quantitative study revealed that the medicinal teas we have analyzed contain different amounts of polyphenolic compounds and flavonoides. Only two of tea samples are in agreement with the requirements of the 10th edition of Romanian Pharmacopoeia. We conclude that a qualitative and quantitative control of the vegetal drug is required before therapeutical use. **Key words**: CYNARA SCOLYMUS L., POLYPHENOL-CARBOXILIC ACIDS, FLAVONOIDES, SESCVITERPENIC LACTONES

Frunzele de anghinare (*Cynara scolymus L. Asteraceae*) au fost folosite în terapeutică încă din secolul al IV-lea î.C. Theophrast, unul dintre discipolii lui Aristotel, a fost cel care a descris pentru prima oară planta.

Principalii compuşi activi din frunzele de anghinare sunt o serie de acizi polifenolcarboxilici simpli (acizii cafeic şi clorogenic) şi esteri ai acestora (cinarina), flavonoide (luteolina, cinarozida) şi sescviterpene de tip gua-anolidic (cinaropicrina). Datorită acestei compoziţii chimice complexe, extractele din frunze de anghinare dezvoltă efecte antioxidative, hepatoprotectoare, hipocolesterolemiante, coleretice, colecistokinetice şi, ca urmare, sunt utilizate în scop profilactic sau curativ în tratamentul unor disfuncţii gastrointestinale, metabolice şi cardiovasculare (1,3).

Efectele coleretice şi colecistokinetice ale frunzelor de anghinare sunt datorate, în principal, acizilor polifenolcarboxilici, şi mai ales cinarinei. Până nu demult se credea că frunzele de anghinare proaspete nu conţin cinarină şi că aceasta s-ar forma în timpul extracţiei din acizii polifenolcarboxilici existenţi în produsul vegetal. Cercetări foarte recente au evidenţiat, din contră, că cinarina se găseşte în cantitate mare în frunzele de anghinare în stare proaspătă; în timpul uscării, conservării şi extracţiei cinarina se izomerizează trecând în alţi esteri polifenolcarboxilici cu efecte coleretice şi colecistokinetice mult mai scăzute comparativ cu ale cinarinei.

Derivaţii flavonici, în special luteolina, inhibă biosinteza de colesterol. La nivelul traiectului digestiv, precum şi în celulele hepatice, sub acţiunea unei β-glucozidaze, luteolina este eliberată din cinarozidă (luteolin-7-O-glucozidă). Luteolina eliberată inhibă indirect formarea enzimei hidroximetilglutaril-CoA-reductaza HMG-CoA-reductaza), cu rol cheie în biosinteza colesterolului. Ca urmare, scade cantitatea de mevalonat formată din hidroxi-metil-glutaril-CoA, consecinţa fiind inhibarea sintezei *de novo* a colesterolului la nivelul ficatului (fig. 1).

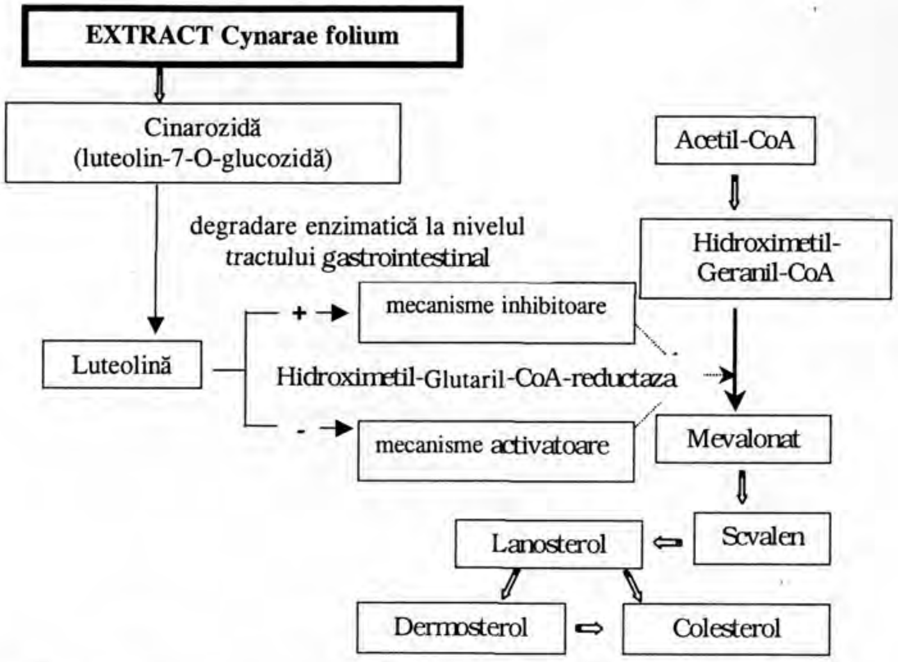


Fig. 1. Inhibarea sintezei de colesterol de către flavonoidele din frunzele de anghinare (după K. Kraft, 1997, modificat)

Inhibând biosinteza de colesterol luteolina scade considerabil riscul apariţiei aterosclerozei. Mecanismul de acţiune al extractelor de *Cynara scolymus L.* este însă mult mai complex, vizând şi alte procese patologice care conduc, în timp, la apariţia aterosclerozei. Extractele din frunze de anghinare cresc totodată eliminarea colesterolului în lichidul biliar, cresc coeficientul HDL/LDL (High Density Lipoproteins/Low Density Lipoproteins) şi inhibă oxidarea LDL. Fitocomplexul constituit din acizi polifenolcarboxilici (acizii cafeic şi clorogenic, cinarina) şi flavonoide (luteolina, cinarozida) dezvoltă efecte antioxidative prin inhibarea peroxidării lipidice la nivel membranar. Inhibarea peroxidării lipidice la nivelul hepatocitelor explică, parţial, şi efectul hepatoprotector al extractelor din frunze de anghinare. Totodată studii *in vivo* au evidenţiat creşterea nivelului ARN şi stimularea diviziunii celulare la nivel hepatic în urma administrării extractelor din frunze de anghinare (1,2,3).

Sescviterpenele cu structură guaianolidică (cinaropicrina) imprimă frunzelor de anghinare o acţiune tonic amară şi hepatoprotectoare.

Preparatele conţinând extract standardizat din frunze proaspete de *Cynara scolymus L.* fiind considerate pe plan european ca hepato-biliare de maximă eficienţă, ne-am propus realizarea unui studiu chimic calitativ şi cantitativ al principiilor farmacologic active decelabile în şase mostre de ceai de anghinare comercializate prin reţeaua farmaceutică din România.

Studiul efectuat a avut drept scop evidenţierea unor diferenţe de compoziţie chimică între probele luate în lucru, diferenţe care, cu siguranţă, ar influenţa acţiunea farmacologică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luate în lucru şase mostre de ceai de anghinare, şi anume: probele 1, 2, 3, 4 şi 5 constituite din frunze uscate şi mărunţite de *Cynara scolymus L.* şi proba 6 constituită din frunze de *Cynara cardunculus L.* (semnificaţia codificării la autori).

Studiul chimic calitativ. Spectrul derivaţilor flavonici, acizilor polifenolcarboxilici şi al sescviterpenlactonelor de tip guaianolidic a fost analizat prin cromatografierea pe strat subţire a extractelor metanolice, respectiv apoase, preparate din probele luate în lucru (1,4).

Studiul chimic cantitativ. Polifenolii totali au fost determinaţi cantitativ spectrofotometric pe baza reacţiei de reducere a acidului fosfowolframic la oxizi de wolfram, de culoare albastră; exprimarea rezultatelor s-a făcut în cinarină. Flavonoidele au fost determinate cantitativ spectrofotometric pe baza reacţiei de complexare cu clorura de aluminiu cu formare de complecşi interni coloraţi în galben intens; exprimarea cantitativă s-a făcut în rutozidă (5).

REZULTATE

Studiul chimic calitativ întreprins a evidenţiat absenţa cinarinei din toate probele de ceai medicinal analizate. În ceea ce priveşte spectrul derivaţilor flavonici şi al acizilor polifenolcarboxilici, între cele şase ceaiuri nu se remarcă diferenţe calitative semnificative, toate probele analizate conţinând rutozidă, cinarozidă şi acid clorogenic. De asemenea, toate probele analizate conţin cinaropicrină alături de alte principii amare de tip guaianolidic.

Studiul chimic cantitativ a evidenţiat diferenţe semnificative între probele studiate. Conţinutul în polifenoli totali şi derivaţi flavonici variază în limite foarte largi, şi anume: 0,5223%-1,1204% pentru polifenoli şi 0,3726%-1,1860% pentru flavonoide. Farmacopeea Română ed. a X-a prevede, pentru produsul *Cynarae folium*, un conţinut de minimum 0,35% derivaţi flavonici (exprimaţi în rutozidă) şi minimum 1% polifenoli totali (exprimaţi în cinarină). Numai două din probele analizate respectă aceste două cerinţe, şi anume: proba 3 provenită de la *Fares*, Hunedoara şi proba 4 provenită de la *Fitoterapia*, Timişoara (fig. 2). Aceasta înseamnă că numai aceste două probe corespund, la momentul analizei, cerinţelor de calitate prevăzute de Farmacopeea Română ed. a X-a.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Dintre mostrele de ceai medicinal analizate (dintre care cinci conţineau frunze de *Cynara scolymus L.*, iar una frunze de *Cynara cardunculus L.*) numai două corespundeau prescripţiilor Farmacopeei Române ed. a X-a în ceea ce priveşte conţinutul în flavonoide şi în derivaţi de acizi polifenolcarboxilici. Desigur aceasta a fost situaţia cu care ne-am confruntat pentru probele-medicament care făceau parte dintr-o şarjă anume produsă de una sau alta din cele şase firme care prelucrează materie primă vegetală în scopul obţinerii unor ceaiuri medicinale. Este posibil, şi chiar probabil, ca analizând şarje diferite de ceai de anghinare ale aceloraşi firme, să găsim rezultate diferite, care să confirme sau să infirme calitatea de medicament a acestora.

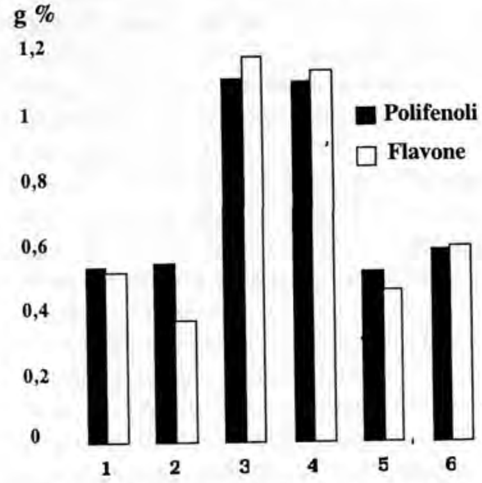


Fig. 2. Reprezentarea grafică a conţinutului în polifenoli totali (g% cinarină) şi flavone (g% rutozidă)

Atâta vreme cât la noi în ţară nu au existat prescripţii clare care să oblige producătorul (atât de ceaiuri medicinale, cât şi de medicamente vegetale complexe) să prelucreze doar materie primă controlată chimic, nu putem avea pretenţia ca medicamentul vegetal românesc să fie eficient din punct de vedere terapeutic şi astfel să-şi câştige un loc bine stabilit în aprecierea medicilor şi a pacienţilor. În momentul de faţă însă, când Agenţia Naţională a Medicamentului pretinde producătorilor de fitopreparate să se alinieze unor cerinţe minime de calitate atât pentru materia primă prelucrată, cât şi pentru produsul finit, ar fi momentul ca să se revadă, cu responsabilitate, la nivelul producătorului, specificaţiile tehnice ale acestor produse şi să se completeze sau, după caz, să se modifice, astfel încât medicul, când prescrie şi farmacistul, când eliberează un atare medicament să aibă conştiinţa realizării unui act terapeutic real şi eficient. Farmacopeea Română ed. a X-a prevede, pentru produsul *Cynarae folium*, exprimarea conţinutului în polifenoli totali în cinarină, ceea ce nu concordă însă cu realitatea deoarece cinarina, după cum am văzut, este instabilă, ea izomerizându-se în timpul uscării şi depozitării la compuşi cu acţiune coleretic-colecistokinetică mai redusă. În acest caz particular sugerăm exprimarea în acid clorogenic a conţinutului în polifenoli din produsul *Cynarae folium*.

Ţinând cont de cele expuse şi având în vedere faptul că deseori medicamentul vegetal este mult mai complex decât medicamentul de sinteză în ceea ce priveşte componentele chimice, se impune ca acesta să fie gândit, dar mai ales controlat chimic şi biologic de către specialişti în domeniu, rezultatele farmacologice sau clinice obţinute cu un anume preparat neputând fi extrapolate la un altul doar în baza faptului că literatura – mai nouă sau mai veche – le citează.

BIBLIOGRAFIE

1. Brand N., Der Extrakt in Artischockenpraparaten, *DAZ*, 1997, 137 (41), 60-72.
2. Kraft K., Artichoke leaf extract-Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts, *Phytomedicine*, 1997, 4 (4), 369-378.
3. Schilcher H., Hagels H., Pressaft aus Artischocken, *DAZ*, 1999, 139 (28), 43-47.
4. Wagner H., Bladt S., Zgainski E.M., *Drogenanalyse Dunnschichtchromatographische Analyse von Arzneidrogen*, Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983, 163-164.
5. *** *Farmacopeea Română ed. a X-a*, Ed. Medicală Bucureşti, 1993, 334-335.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

CERCETĂRI PRIVIND SINTEZA UNOR NOI DERIVAŢI AI ACIDULUI IZONICOTINIC CU ACŢIUNE ANTITUBERCULOASĂ

Margareta Ungureanu, Anca-Irina Galaction
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală

SYNTHESIS OF NEW BIOACTIVE DERIVATIVES OF IZONICOTINIC ACID WITH ANTITUBERCULOSIS ACTION (Abstract): This paper presents a study on the synthesis, reactivity and pharmacologycal action of some new derivatives of isonicotinic acid. In order to obtaining these derivatives, it was carried out a simple and efficient method. First, the isonicotinic acid was condensed with 2-chloroethanol. The obtained 2-chloroethylic ester (III) was treated with diethanolamine (IV) and aromatic amines (VI, VIII-XII), in benzenic medium, under reflux, in the presence of triethylamine, the aminates products (V, VII, XIII - XVII) being obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed by quantitative elemental analysis, as well as by I.R. spectral measurements. The acute toxicity of the new products was tested by administration of the compounds in suspension state, in distilled water with CMC 0.5 % p.o. on mouse. The pharmacodinamic determinations concerning the toxic potential indicated that the synthesized compounds have a very small toxicity. **Key words**: ISONICOTINIC ACID, AMINES, 2-CHLOROETHANOL, TOXICITY

România ocupă primul loc printre ţările din Europa în ceea ce priveşte numărul de cazuri de îmbolnăviri cu tuberculoză, una dintre cele mai importante boli transmisibile din lume şi cu ample consecinţe sociale.

Unul dintre cele mai importante chimioterapice antituberculoase îl constituie izoniazida, care din punct de vedere chimic este hidrazida acidului izonicotinic (4-piridincarboxilic). De asemenea, se pot enumera şi alţi derivaţi ai acidului izonicotinic cu acţiune antituberculoasă: ftivazida, crotoniazida (3,5), precum şi alte numeroase izonicotinoilhidrazone (2).

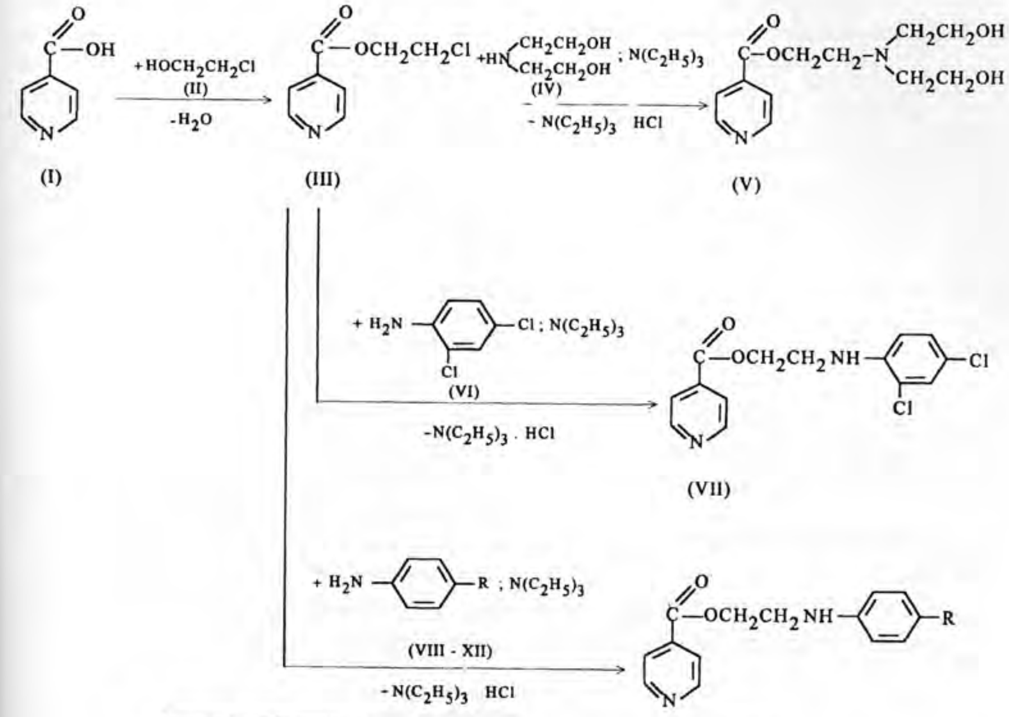
Pornind de la aceste considerente, în prezenta lucrare ne-am propus să sintetizăm noi derivaţi ai acidului izonicotinic, cu toxicitate redusă, prezentand acţiune antituberculoasă.

MATERIAL ŞI METODĂ

În acest scop, prin intermediul unor esteri obţinuţi de noi, am sintetizat derivaţi ai acidului izonicotinic, nesemnalaţi în literatura de specialitate, prin diverse reacţii de condensare.

Materia primă pentru sinteza noilor derivaţi o constituie acidul izonicotinic (I), care într-o primă etapă se condensează cu 2-clor-etanolul (II) (1,4). Esterul 2-cloretilic al acidului izonicotinic (III) astfel obţinut, a fost supus, în continuare, reacţiilor cu dietanol-amină (IV) şi cu diverse amine aromatice (VI, VIII-XII) substituite (fig. 1).

Reacţiile au fost efectuate în prezenţă de trietilamină în mediu benzenic, încălzind la reflux, pe baie de apă, timp de 3 ore. Produşii au fost purificaţi, prin recristalizări repetate, din etanol.



R	Compuşii
Cl	VIII, XIII
Br	IX, XIV
I	X, XV
-NH₂	XI, XVI
- NO₂	XII, XVII

Fig. 1. Reacţiile de obţinere a compuşilor V, VII, XIII - XVII

TABELUL I

Principalele caracteristici ale compuşilor (V, VII, XIII - XVII)

	Formula	P.t. ^{0}C	Masa relativă	Analiza elementala Calculat/Găsit (%)			η %	I.R.max.,cm^{-1}
				C %	H %	N %		
V	$C_{12}H_{18}N_2O_4$	162	254	56,69 / 56,31	7,08 / 6,80	11,02 / 10,82	85	3500, 3400, 2950, 2860, 1735, 1690, 1490, 750
VII	$C_{14}H_{12}N_2O_2Cl_2$	204	311	54,01 / 53,89	3,85 / 3,56	9,00 / 8,84	92	3420, 2960, 2870, 1740, 1680, 1540, 970, 820, 760, 750
XIII	$C_{14}H_{13}N_2O_2Cl$	210	276,5	60,75 / 61,03	4,70 / 5,02	10,12 / 9,95	89	3440, 2880, 1735, 1680, 1490, 1540, 950, 805, 740, 700
XIV	$C_{14}H_{13}N_2O_2Br$	173	321	52,33 / 52,75	4,04 / 3,79	8,72 / 8,53	79	3410, 2945, 2880, 1735, 1685, 1540, 1530, 970, 810, 740, 700, 600
XV	$C_{14}H_{13}N_2O_2I$	168	368	45,65 / 46,01	3,53 / 3,22	7,60 / 7,37	91	3420, 2950, 2870, 1740, 1680, 1535, 970, 820, 750, 740, 485
XVI	$C_{14}H_{15}N_3O_2$	195	257	65,36 / 65,62	5,83 / 6,10	16,34 / 16,11	93	3410, 2940, 2870, 1740, 1680, 1540, 1485, 1250, 810, 750
XVII	$C_{14}H_{13}N_3O_4$	220	287	58,53 / 58,29	4,52 / 4,76	14,63 / 14,86	88	3500, 2950, 2875, 1735, 1650, 1530, 1490, 1350, 1260, 950, 740

TABELUL II

Rezultatul cercetărilor orientative privind toxicitatea acută

	Compusul	D.M.T. mg/kg
1.	V	300
2.	VII	350
3.	XIII	300
4.	XIV	250
5.	XV	400
6.	XVI	350
7.	XVII	230

Structurile noilor produşi obţinuţi au fost confirmate de analiza elementală de C, H, N şi de analiza spectrală în IR (tab. I).

DETERMINAREA TOXICITĂŢII ACUTE

Produşilor finali (V, VII, XVIII - XVII) li s-a investigat toxicitatea acută, determinându-se aproximativ doza maximă tolerată (D.M.T.). Substanţele de cercetat au fost administrate p.o., sub formă de suspensie în apă distilată cu CMC 0,5 %, la şoareci în greutate de aproximativ 20 g; loturile au fost alcătuite fiecare din 10 animale de ambele sexe. Rezultatele privind toxicitatea acută sunt prezentate în tab. II.

În urma citirii rezultatelor, s-a constatat că substanţele sintetizate sunt puţin toxice.

CONCLUZII

În scopul obţinerii unor substanţe cu acţiune antituberculoasă, s-au sintetizat 7 noi derivaţi ai acidului izonicotinic.

Structurile noilor compuşi obţinuţi au fost confirmate de analizele elementale de C, H, N şi spectrale în IR.

S-a investigat şi toxicitatea acută a produşilor noi sintetizaţi, stabilindu-se că prezintă o toxicitate scăzută.

BIBLIOGRAFIE

1. Amrhar J., Morinat C., Alkylation of methylnicotinate (or isonicotinate) with alkylbromide, *New J Chem*, 1993, 17 (3), 237-247.
2. Budeanu C.H., Budeanu E., Noi derivaţi ai acidului izonicotinic, *Analele Şt Univ "Al.I. Cuza" Iaşi*, 1957, t III, 1-2, 333-343.
3. Dănilă Gh., Rusu G., Ungureanu M., Alexandrescu G., *Chimie farmaceutică*, Litografia UMF Iaşi, 1997.
4. Kotabe M., Kawasaki K., Synthesis of nicotinoyl and isonicotinoyl derivatives, *Nippon Kagaku Zasshi*, 1955, 76, 546-547.
5. ***, *U.S.A.N. and the USP Dictionary of Drugs Names*, United States Pharmacopeial Convention Inc, Rockville, 1990.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

CAZURI CLINICE

THE ASCENDING AORTIC ANEURYSM - CASE REPORTS

Doina Butcovan[1], Gr. Tinică[2], E. Săndică[2], V Diaconescu[2], Monica Neamţu[3], Cleopatra Borza, C. Roman, Larisa Frenţoaie, G.I.M. Georgescu[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Medicine
1 Department of Pathology
2 Cardiology Center Iaşi
3 Department of Cell and Molecular Biology

THE ASCENDING AORTIC ANEURYSM - CASE REPORTS (Abstract): An optic microscopic description of the medial degenerative lesions of the ascending aortic aneurysm, in four patients, three men and one woman, with mean age of 51 years (48 to 56 years) is presented. The study was made on surgery aortic specimens processed using routine histological methods. In these cases, the affected artery showed various degree of mucoid degeneration of the intima and media destroying the muscle fibres. The cells were widely separated by large accumulation of mucoid material, which appeared to penetrate the extracellular collagen fiber bundles. Most of the nuclei of the smooth muscle cells displayed typical necrotic changes undergoing dissolution. These cases of intimo-medial degeneration encountered in the aortic root dilatation patients suggested that the condition could arise spontaneously anywhere in the inner coat of the arterial system, mainly in the aorta and its major branches. The study revelead the unspecific character of the degenerative lesions as well, underlying the particular appearance of them in Marfan syndrome, the association with severe complications, resulting the necessity of continous monitoring of these patients. **Key words**: ANEURYSM, ANNULOAORTIC ECTASIA, CYSTIC MEDIAL NECROSIS, MEDIAL DEGENERATION

Idiopatic aortic root dilatation (ARD), also named annuloaortic ectasia (AAE), is a term used by surgeons to denote an aneurysmal dilatation of the ascending aorta with pure aortic valve regurgitation. It accounts for more than 50% of aortic valve replacement for pure aortic regurgitation, and at majority of patients, the cause is idiopathic. The remaining patients have known defects such as Marfan's sndrome, inflammatory aortic disease (Takayasu's disease) and operated congenital heart disease. It is estimated that ARD is more common in men than in women and typically presented in the fourth, fifth and sixth decades. The cause is unknown and may be related with aging degenerative changes. However, inherited genetic defects certainly have a causative role of more than 50% of patients. The aortic valve incompetence is secondary to the dilatation of the aortic wall and dissection may be incidentaly discovered during surgery. Histologic findings are nonspecific and include cystic medial degeneration (MD) of the aortic wall which may be a causative factor in aortic weakness. The affected aortic wall is prone to dissection and aortic rupture without dissection.

MATERIAL AND METHODS

In four patients, represented by 1 woman and 3 men, with mean age of 51 years (with variation between 49 and 56 years), presenting retrosternal pain, progressive dyspnea, and having the previous diagnosis of ascending aorta dilatation, the echocardiographic examination confirmed the ascending aortic aneurysm (AAA) as a cause of the major aortic regurgitation and chronic heart failure.

The patients were operated under extracorporeal circulation. The surgery consisted in the excision of a portion of about 5.5 cm in diameter from dilated proximal segment of the aorta and the replacement of the aortic valve. The specimens were fixed in buffered 10% formalin for 12 hours and quite totally sampled. Samples were processed using routine paraffin embedding, and stained with hematoxilin and eosin (HE), elastic Van Gieson (EVG) and alcian blue (AB).

RESULTS

All four patients, representing 3 men and 1 woman, with a mean age of 51 years (from 48 to 56 years) underwent a proximal aortic wedge resection for an aneurysmal dilatation of the ascending aorta. Their past history was unremarkable, presenting recently 1 month history of pain at rest. At operation there were small aneurysms, which were resected.

Generally, the resected segment measured about 4.5 cm. The microscopic examination of the sections from aneurysmal wall, using HE stains, showed mucoid degeneration of the media, dissecting and destroying the multiple bundles. Muscles bundles were replaced by Alcian blue positive mucoid material. EVG stain revealed sparse to absent elastic fibers in the affected segment. Intima and media were focaly devoid of elastic fibers. Particularly for each case we revealed various morphological medial degenerative appearences as follows:

The first case was a 48 years old man, with Marfan's syndrome fruste type, presenting ARD and aortic dissection. The hallmark of the histologic change in this aortic dissection was cystic medial necrosis (CMN), consisting in large pools of proteoglycans or medial cystic-like structures and medionecrosis, as apparent loss of nuclei in the media (fig. 1, 2, 3).

The second case was a 55 years old woman, suffering from ARD, aortic incompetence, and history of long-standing systemic hypertension. Although severe CMN of the aorta is the usual histologic change underlying most types of aortic dissection, in our case, the aortic wall exhibited only small mild foci of MD resulting an intramural hemorrhagic dissection without luminal communication (fig. 4).

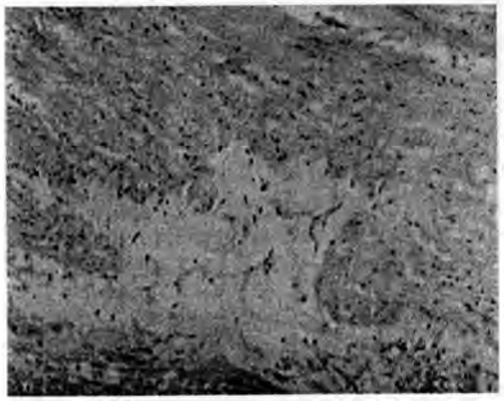


Fig. 1. Aortic cystic medial necrosis (HE x20)

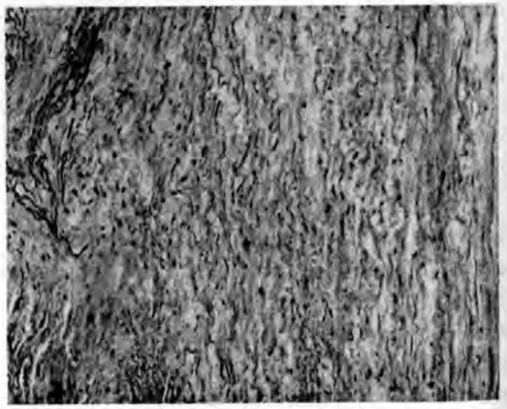


Fig. 2. Elastic fiber fragmentation (EVG x20)

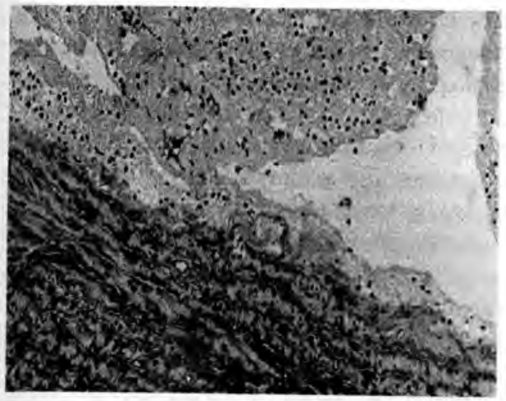


Fig. 3. Recent aortic dissection (HEx20)

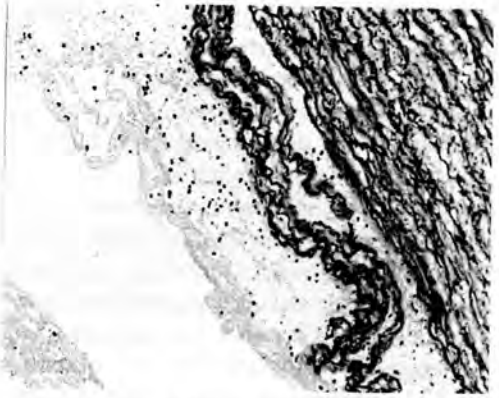


Fig. 4. Recent aortic dissection (EVG x20)

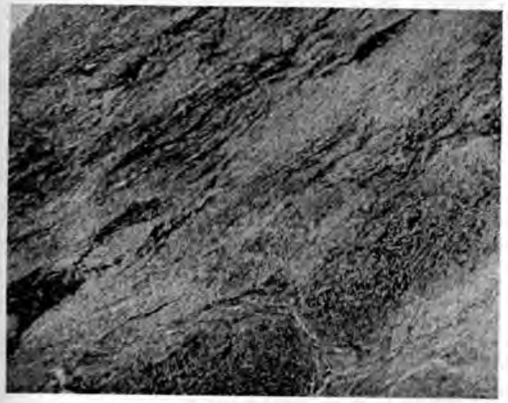


Fig. 5. Medial proteoglycans pools (AAx20)

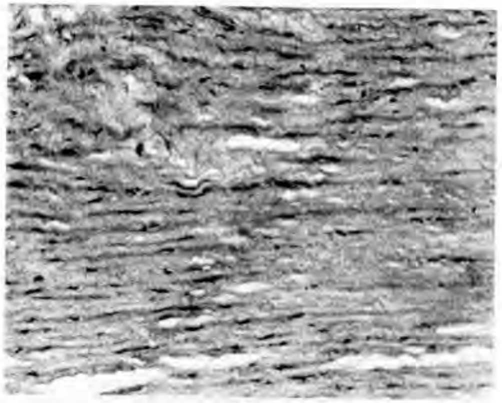


Fig. 6. Small proteoglycans pools (HE x20)

The third case was a 49 years old man, having an aortic annuloectasia, bicuspid aortic valve and aortic incompetence. Microscopically, we evidentiated multiple foci of moderate medial degeneration presenting intimo-medial elastin fragmentation and moderate accumulation of mucopolysaccharide. We also revealed a cross intimo-medial tear without medial dissection (fig. 5), suggesting an Ehlers-Danlos' syndrome.

The fourth case was a 56 years old man, presenting an aortic annuloectasia, bicuspid aortic valve and aortic incompetence. Histologically, we revealed an aorta with minimal intimo-medial degeneration, consisting in areas of fragmentation of elastin and minimal accumulation of mucoid material at intimo-medial level (fig. 6).

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

The cause of producing of mucoid material between medial fibers of the arterial wall is not known. Untill 1999 several theories were taken in consideration. One of them sustained that the mucin was a product of connective tissue degeneration. This opinion was demonstrated by Sariola (7) who showed in his research that the mucoid material stained positively with Alcian blue, proving that is a connective tissue material and not an epithelial secretion.

The ultrastructural study, made by Walled (9) who noted changes produced in the aorta and its major branches, indicated that the process of mucoid degeneration was mainly located in the media. Many medial smooth muscle cells showed accumulation of mucin in the cytoplasm and later in the nucleus suggesting that this degenerative process may be initiated in the smooth muscle cells. These cells in turn start the production of massive amounts of mucin intra and extracellularly, leading to self destruction. Meanwhile, the large amount of mucin produced by these transformed smooth muscle cells tends to accumulate more and more, first inside the cytoplasm of these cells and then inside the nucleus. The latter leads to the total fragmentation of the nucleus and disintegretation of the plasma membrane and the cytoplasm. The extracellular secreted mucin in turn infiltrates and destroys the extracellular collagen and elastin fibers, replacing completely the extracellular matrix.

As well as Davies (1), Lie (5) and Olsen (6), recently, Renu Virmani (8) defined the medial degeneration, also named cystic medial necrosis, as "the pooling of proteoglycans", appearing as cystic-like structures in the media, and "medionecrosis", as an apparent loss of nuclei in the media. She showed that these conditions may be present in mild degrees in normal aortas of older people; hence, they are believed to be primarily degenerative in nature. However, in most of cases, there is a genetic predisposition to the development of extensive medial degeneration. So, the presence of medial degeneration is typically associated with Marfan's syndrome, bicuspide aortic valve, idiopathic anuloaortic ectasia, in addition to age-related hypertensive changes. She concluded that, generally, the degree of medial degeneration is greater in congenital conditions (Marfan's syndrome, bicuspid aortic valve, and annular ectasia in young patients), as compared with age-related acquired diseases. Virmani (8) also considers the pathophysiology of medial degeneration is still unknown, although cell cultures of media smooth muscle cells of affected aortas showed evidence of apoptosis. The genetic studies on MD, that is seen in Marfan's syndrome, and possibly other forms of aortic root dilatation, involve mutations in fibrillin-1. Discussing on genetic studies in Ehlers-Danlos' syndrome, Edwards (2) considers that cardiac complications are associated with defects in the type III procollagen, affecting more than 80 % of 48 median age old patients, the most deaths resulting from arterial rupture.

Using the same morphological stainings as Gatalica (3), the histological changes, in our case, were best evaluated with elastic Van Gieson showing elastic fragmentation, loss of smooth muscle cells, and pooling of proteoglycans. Although the elastic Van Gieson stain demonstrated elastic fibers fragmentation, Alcian blue stain was preferable by us for staining proteoglycans, an important component of the CMN, in areas of medial degeneration. Heggtveit and Becker (4) graded the extent of CMN, as three grades, based on the extent of cystic change, elastic fragmentation, fibrosis, and "medionecrosis" or loss of nuclei within the media. Virmani (8) demonstrated immunohistochemically the fragmentation of the elastic fibers was more prominent in patients with Marfan's syndrome, as compared with elderly patients with mild medial changes. Similarly, we showed that the most dramatic extent of CMN was present in the patients with Marfan's syndrome comparatively with mild medial degeneration from elderly patients, while, Edwards (2) observed in many cases of aortic dissection, including those with Marfan's syndrome, only mild medial changes, consisting in a minimal increase in proteoglycans with focal mild elastic tissue.

In Ehlers-Danlos' syndrome, Virmani (8) described characteristically, multiple rupture sites in the aorta. Although, there are few reports of histologic features in Ehlers-Danlos' syndrome, as well as Virmani's, we also observed relatively mild medial degenerative lesions, despite ofsignificant transmural tears in the aorta.

In ARD, the histologic features are non specific including CMN of the aortic wall, which may be the causative factor of aortic weakness. The affected aortic wall is prone to dissection and aortic rupture without dissection. The entity of medial degeneration as cause of aneurysmal dilatation of aortic arteries requires further investigation.

BIBLIOGRAFIE

1. Davies M.J., Disease of the Aorta, in: *Practical Cardiovascular Pathology*, Sheppard M., Davies M.J. eds., Ed. Oxford University Press, 1998, 173-183.
2. Edwards W.D., Edwards J.E., Dissecting aortic aneurysm associated with congenital heart block, *Circulation*, 1978, 57, 1022-1025.
3. Gatalica Z., Dissecting aortic aneurysm as a complication of generalized fibromuscular dysplasia, *Hum Pathol*, 1992, 23, 5866-588.
4. Heggtveit H.A., Becker A., A case of fibromuscular dysplasia and aortic dissection, *Hum Pathol*, 1992, 23, 1438-1440.
5. Lie J.T., Aortic Pathology, in: *Vascular Pathology*, Lie M., Stebbeens M. eds., 1995, 151-153.
6. Olsen E.G.J., Degenerative connective tissue disorders, in: *The Pathology of the Heart*, Olsen E.G.J. eds., Ed. Mamillan Press LTD, 1980, 811-892.
7. Sariola H., Histological pattern and changes in extracellular matrix in aortic dissection, *J. Clin Pathol*, 1986, 39, 1074-1081.
8. Virmani R, Burke A.P., Aging changes of the aorta, in: *Cardiovascular Pathology*, Silver M.D. eds., Ed. Churchill Livingstone, 2001, 475-479.
9. Walled M., Renno L. et al., Ultrastuctural changes in a case of mucoid degeneration of the brachial artery, *Pathology*, 1999, 31, 152-157.

NOUTĂŢI

NOI SITUSURI GENETICE IMPLICATE ÎN PATOGENIA ASTMULUI BRONŞIC

Numeroase studii genetice de linkage au evidenţiat peste 12 situsuri genomice implicate în patogenia astmului bronşic. Un grup de cercetători din Marea Britanie şi Statele Unite ale Americii au sintetizat observaţiile efectuate pe 460 subiecţi astmatici. Prin analizele complexe de linkage s-a stabilit că gena ADAM 33 este implicată specific în hiperreactivitatea bronşică. Gena ADAM 33 face parte dintr-o superfamilie de enzime şi metaloproteinaze; ea codifică o proteină membranară şi necesită ionul de zinc drept cofactor. Investigatorii au identificat gena în fibroblastele şi celulele musculare netede pulmonare dar nu şi în epiteliul bronşic; acţiunea ei se exercită printr-un mecanism direct la nivelul muşchiului neted bronşic şi nu prin mediere imunologică (Barbour V., Asthma and the ADAMs family, *The Lancet*, 2002, 360, 9327, 146).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

THE MORPHOLOGICAL STUDY OF A CASE OF CARDIAC SUDDEN DEATH

Carmen Grigoriu[1], Doina Butcovan[2], C. R. Ionescu[3], C. Câmpeanu, R. E. Moisei, Raluca Elena Stoica, V. Astărăstoae[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Medicine
1 Department of Legal Medicine
2 Department of Pathology
3 Department of Cell and Molecular Biology

THE MORPHOLOGICAL STUDY OF A CASE OF CARDIAC SUDDEN DEATH (Abstract): We report a case of cardiac sudden death to a 40 years old man without personal and familial cardiac history. The study was made on a necropsic biopsy specimen from the medico-legal laboratory. The diagnosis was made using routine histological techniques. The gross examination revealed a fibro-fatty free left ventricular wall myocardial replacement and a focal white thickening of the left ventricular endocardium. Histologically, we evidentiated a fibro-fatty myocardial replacement of the left ventricular suggesting an arrhythmogenic ventricular dysplasia of cardiomyopathic type without right ventricular involvement and an endomyocardial fibrosis supported by the presence of a subendocardial fibrosis, affecting internal one third of the myocardium. There were no evidence of coronarian and valvular lesions and hipertensive cardiac changes as well. The study revealed the morphological features defining a fibro-fatty myocardial replacement and an endomyocardial fibrosis evidentiating the case particular features as well. **Key words**: RESTRICTIVE CARDIOMYOPATHY, ARRHYTHMOGENIC VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY, ENDOMYOCARDIAL FIBROSIS

Previously the cardiomyopathies (CMPs) were defined as "heart muscle disease of unknown cause" and were differentiated from specific heart muscle disease, of known cause (9).

The CMPs are now classified by the dominant pathophysiology or, if possible, by etiopathogenetic factors and are defined as diseases of the myocardium associated with cardiac dysfunction. They are classified as dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, and arrhythmogenic cardiomyopathy.

Dilated cardiomyopathy is characterized by dilatation and impaired contraction of the left ventricular (LV) or both ventricles, with no specific histology, presenting with heart failure, arrhythmias, thromboembolism, and sudden death.

Hypertrophic cardiomyopathy is characterized by left and, or right ventricular hypertrophy, which is usually asymmetric and involves the interventricular septum, with normal or reduced left ventricular volume, presenting with arrhythmias and premature sudden death.

Restrictive cardiomyopathy (RCM) is characterized by restrictive filling and reduced diastolic volume of either or both ventricles with normal or near normal systolic function and wall thickness.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is characterized by progressive fatty or fibro-fatty replacement of right ventricular myocardium, initially with typical regional and later global right and some LV involvement, with relative sparing of the septum, presenting with arrhythmias and sudden death, particularly in the young.

We take in discussion the last two forms due to evidentiation in our case of morphological changes corresponding with the two-cardiomyopathy types.

MATERIAL AND METHODS

The study was made on a necropsing biopsy specimen from a 40 years old male patient who died suddenly to a high exertion, having no personal and familial cardiac history. On gross examination, we recorded the following features: heart weight, localization of the fibro-fatty myocardial replacement and endomyocardial thickening, and status of valves and coronary arteries.

The cardiac sections taken from different sites (aortic infundibulum, anterior, lateral and posterior wall of both ventricles at the middistance from base to apex and ventricular septum) were fixed in buffered 10 % formalin for 12 hours and coloured with haematoxylin-eosin (HE) and elastic Van Gieson (EVG) stainings.

RESULTS

The heart was obtained at autopsy of a man of 40 years old who died suddenly, having no proves of occurrence of threating ventricular arrhythmias (AR), or prevalence of family history of sudden death (SD), or cardiomyopathy (CMP). The cardiac size and weight was slight bigger due to left side morphological changes.

On gross LV examination, the cardiac free wall appearance remembers of myocardial dysplasia, based on the external fibro-fatty wall replacement, estimated on the LV cut section. The internal LV gross examination revealed a focal postero-basal LV endo-cardial thickening, involving the papillary muscles as well. The patchy fibrosis may be visible on the cut section involving the subendocardial area, the fibrous plaque extending into the underlying myocardium.

On histological examination we revealed a massive outer myocardial fibro-fatty replacement, extending from the epicardium towards the mid myocardium (fig. 1). The residual myocytes often arranged in nests, encircled by fibrous tissue, show hypertrophy and degenerative changes, such as perinuclear vacuolization and myofibril loss (fig. 2).

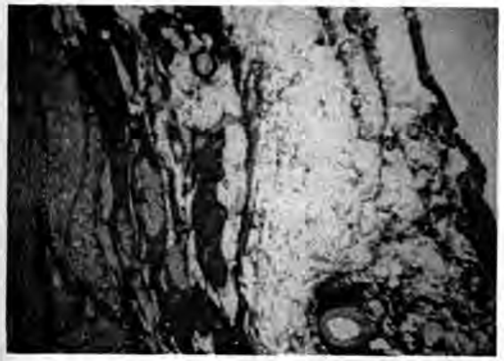


Fig. 1. Massive fibro-fatty myocardial replacement (EVG x10)

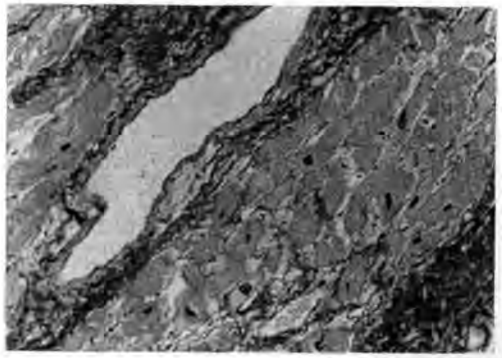


Fig. 2. Nests of cardiac myocytes surrounded by fibrous tissue, showing hypertrophy (EVG x20)

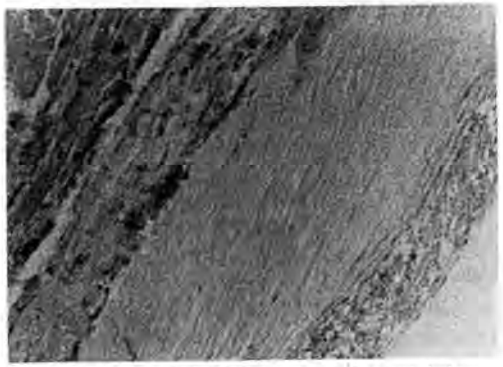


Fig. 3. Superficial fibrin network containing blood cells (EVG x20)

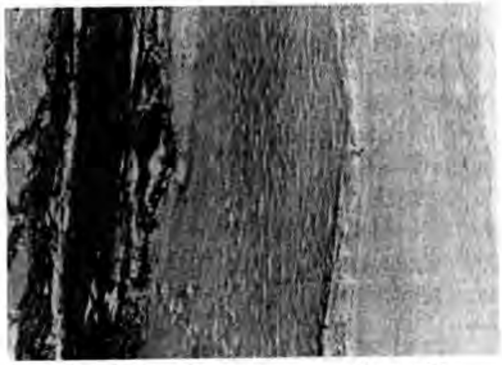


Fig. 4. Stratified endomyocardium with predominant fibrosis (EVG x10)

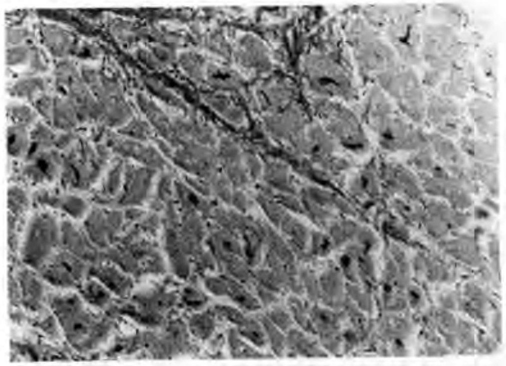


Fig. 5. Cardiac myocytes entrapped in fibrous tissue, showing degenerative changes (EVG x20)

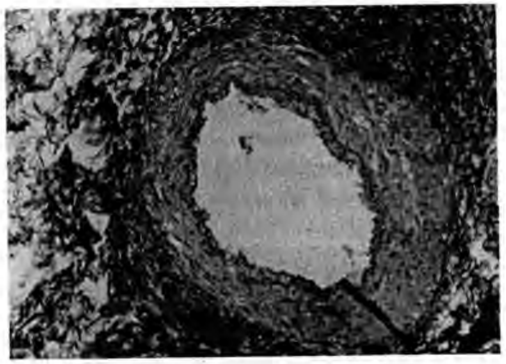


Fig. 6. Epicardial vessels with normal structure (EVG x20)

The histological examination of the inner LV wall shows a stratified endomyocardial appearance, consisting of a superficial dense fibrin network containing focally blood cells (fig. 3), a middle layer of hyaline collagen, and an outer area composed by a dense fibrous tissue, nests of persisted capillaries and myocardial cells (fig. 4), without inflammatory cells. The rest of myocardial cells between collagen fibres may show degenerative changes (fig. 5). We estimated this appearance as an evolutive organising process revealed by the presence of neovascularisation and myocytes entrapped in an extensive fibrous tissue. There is no valvular and vascular involvement, intramural and epicardial vessels having a relatively normal structure (fig. 6).

DISCUSSIONS AND CONCLUSSIONS

The present study has two main points of interest : it describes a RCM and ARVC particular case and it tries to explain the unexpected sudden death in these circumstances.

The first morphological observation corresponds of an apparent LV myocardial dysplasia, also known as ARVC. The pathological diagnosis of ARVC is usually based on both gross and histological findings of fatty or fibro-fatty transmural myocardial replacement. This is defined as a substitution of myocardium from the epicardium to the endocardium, sparing the trabecular myocardium (10).

This entity is characterized by d'Amati (3) as a progressive fibro-fatty replacement of the right ventricular myocardium, mainly the free wall, followed by rhythm disturbances as a major clinical problem, initially with regional changes, which later become global, resulting right and some LV involvement, and with relative sparing of the septum. Di Gioia (2) estimated that, although the familial form of ARVC disease has been documented and a gene defect was recently localised on chromosome 14q23-q24, the etiopathogenesis of the disease is still obscure.

We also noted the presentation with sudden death and possible with arrhythmia, particularly to a young man. The term arrythmogenic used by Richardson (10) emphasizes its electrical disorder, and the term ARVC emphasizes partial and complete congenital absence of ventricular myocardium resulting from an erroneous process of embryonic development (dysplasia), but in our case contrary to literature data, we registered a localized dysplastic form involving only the free LV wall.

As well as Peliccia (3), we estimated that the findings of adipose tissue in the heart may be an indication of pathologic process, secondary to an inflammatory lesion. So, Peliccia noted, that some clinical and morphological findings demonstrated acquired, progressive, frequent inflammatory character of disease, supporting the notion of chronic, continuous process of injury and repair. Receiving the pathogenesis of ARVC, in this case, we suppose an idiopathic (? viral) myocarditis as the most possible cause.

In agreement with Kavantzas (5) we estimate apoptosis as another possible cause of ARVC, leading to the postnatal morphogenesis to "dysplasia" and paroxysmal arrhythmia.

Indeed, we can take in consideration 2 facts : firstly, a myocarditis (MC) with myocyte death leading to the evaluation of the disease as chronic MC, with some immune factors involved, and secondary, a genetic predisposition, including determinated spontaneous cell death (apoptosis). Both theories are in relation with the frequent familial occurrence, which suggests that underlying genetic factor may favour the onset and prognosis of the all involved phenomena.

The inner appearance of endomyocardial fibrosis (EMF) suggests a RCM, characterized by the absence of cardiac hypertrophy or ventricular dilatation, in contrast to other major forms of CMPs.

Ackerman (1) noted that the most common causes of RCM worldwide are amyloidosis, endocardial or endomyocardial fibrosis (Davies's disease) and endomyocardial disease with eosinophilia (Löeffler's disease).

The eosinophilic endomyocardial disease, also known as eosinophilic endomyocarditis (Loeffler's disease) is a result of the toxic effects of hypereosinophilia of different causes. Virmani (12) noted that the mechanism of the endomyocardial damage secondary to toxic products within eosinophil granules is poorly understood but may involve tissue damage by major basic and cationic proteins, while Liapis (7) considered that there are likely unknown factors other than hypereosinophilia that are responsible for the toxic endomyocardial damage, because some patients with hypereosinophilia do not develop cardiac tissue damage.

However, Edward (4) estimated that endomyocardial fibrosis may represent an end stage of eosinophilic disease or, the result of chronic low levels of hypereosinophilia related to parasitic infection, but we can not demonstrate it, because there are no clinical and laboratory data for supporting it, although this hypothesis is the most probable involved cause.

Grossly, Olsen (8) assessed in EMF the variable distribution of the thickened endocardium involving LV, RV, or both ventricles, while we described only a mild increased heart weight and localized endomyocardial fibrous plaque present in only one ventricle, at the level of postero-basal wall. Contrary to Olsen data, in our case, the involved LV was relatively normal in size, and no constricted or associated with dilated atria. Similarly with Kushwaha cases (6), the endocardium was of several mm thickness, presenting an organising thrombus superimposed on it. Olsen (8) noted that the disease passes through three stages: the first, acute necrotic phase with inflammatory reaction and variable number of eosinophils, the second stage, presenting a thrombus formation, which represents the complication of eosinophilic endomyocarditis and the third, fibrotic stage, representing the last phase with fibrosis and fibrous septa extending into the underlying myocardium. Olsen has suggested that acquired eosinophilia leads to Loeffler's endocarditis and endomyocardial fibrosis. These two entities belong to the same disease process, because the degranulation of eosinophiles is producing myocarditis (MC) with non-specific fibrosis at the end of the process. Histologically, in agreement with Roberts (9), who described 3 stages in the evolution of eosinophilic endomyocardial disease, we also observed the phasic disease evolution, but corresponding to the passing from the second stage to the third stage, the predominant finding being fibrosis without inflammatory cells. The myocardial fibres between the fibrous septa may show degenerative changes, as in other CMPs. We didn't observe a coexistent valvular involvement, described by Roberts in his papers, and no morphological evidence of coronarian lesions as well.

Whatever the initial event should be, the progressive pathogenic process leads to the development of two cardiac morphological changes corresponding at two CMP types, this kind of association being no recorded until now in the literature.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackerman S.J., Olsen E.G., Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissue of patients with eosinophilic endomyocardial disease, *Lancet*, 1987, 1, 643-647.
2. D'Amati G., Leone O., Di Gioia C.R.T. et al., Arrhithmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Clinicopathologic correlation Based on a Revised Definition of Pathologic Patterns, *Hum Pathol*, 2001, 32, 10, 1078-1086.
3. D'Amati G., Peliccia F., Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in Arrhithmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, *Hum Pathol*, 1992, 23, 948-952.
4. Edwards W.D., Cardiomyopathies. in : *Cardiovascular Pathology*, eds. R. Virmani, J.B. Atkinson JB, Ed. WB Saunders, 2001, 342-354.
5. Kavantzas N.G., Lazaris A.C., Agapitos E.V., Histological Assessment of apoptotic cell death in Cardiomyopathies, *Pathology*, 2000, 32, 176-180.
6. Kushawa S.S., Fallon J..T, Fuster V., RCM, *N Engl J Med*, 1997, 23, 1542-1545.
7. Liapis H., di Mello D.E., Nourish M., Cardiac localization of eosinophilic granule major basic protein in acute necrotizing myocarditis, *N Engl J Med*, 1990, 323, 1542-1545.
8. Olsen E.G.J., Restrictive Cardiomyopathy, in : *The Pathology of the Heart*, Olsen E.G.J. eds., Ed. Macmillan Press Ltd, 1980, 329-332.

9. Roberts W.C., Ferrans V.J., Pathologic anatomy of the Cardiomyopathies, *Hum Pathol*, 1975, 287-342.
10. Richardson P.J., Mc Kenna W.J., Bristow M. et al, Report of the 1995 World Health Organization on the Definition and Classification of the Cardiomyopathies, *Circulation*, 1996, 93, 841-842.
11. Vasiljevic J.D., The role of endomyocardial biopsy specimen in diagnosis and choice of treatment modalities in idiopathic and specific Cardiomyopathies, *Archives of the Balkan Medical Union*, 2000, 25, 2, 95-106.
12. Virmani R., Patterson R.H. et al., Eosinophilic products lead to myocardial damage, *Hum Pathol*, 1987, 20, 850-857.

NOUTĂŢI

FACTORI PROGNOSTICI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă nu este o simplă alterare a contractilităţii miocardului şi diversitatea markerilor prognostici ai insuficienţei cardiace ilustrează caracterul de boală generală ce afectează sistemele implicate în homeostazia volemiei şi circulaţiei. Pentru a stratifica mai bine riscul, este recomamdabil a se recurge la mai mulţi markeri prognostici şi a-i evalua la distanţă de puseul acut şi în cursul urmăririi ulterioare a pacientului. În cadrul acestei strategii, echocardiografia Doppler ocupă un loc privilegiat, deoarece permite, prin măsurarea unor parametri cantitativi simpli şi reproductibili, o evaluare precisă şi neinvazivă a prognosticului şi o urmărire fiabilă a pacientului. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) < 30% se corelează puternic cu prognosticul în numeroase studii, deşi se corelează slab cu simptomele insuficienţei cardiace. Este de asemenea importantă pentru prognostic evoluţia FEVS la 6 luni de tratament, precum şi evaluarea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept (FEVD), care semnifică un prognostic nefavorabil la valori < 25%. Dilatarea ventriculară este peiorativă dacă diametrul telediastolic al VS este > 40 mm/m^2. Analiza fluxului mitral informează asupra presiunilor de umplere a VS ; un raport E/A > 2 se asociază cu o supravieţuire la 4 ani de 26%, faţă de 88% când acest raport este < 2. Alţi parametri echocardiografici cu semnificaţie prognostică sunt : timpul de decelerare al undei E (prognostic prost < 25 mm/sec) şi raportul dintre suma (timp de contracţie + timp de relaxare izovolumetrică) şi timpul de ejecţie al VS, care este un marker de evoluţie nefavorabilă dacă este < 0,77. O creştere a presiunii arteriale pulmonare şi apariţia unei insuficienţe mitrale funcţionale secundare remodelării VS sunt de asemenea elemente de prognostic rău. Consumul miocardic de oxigen (VO_2) este un factor prognostic fiabil, dacă este atins pragul anaerob. Parametrii clinici cei mai semnificativi sunt : absenţa creşterii TA la efort > 120 mmHg, care grevează prognosticul cu o supravieţuire la 3 ani de 55% (faţă de 88% la pacienţii la care TA creşte) şi testul de mers de 6 minute, care are o valoare prognostică negativă dacă distanţa parcursă este < 300 m. Dintre parametrii biologici, sunt identificaţi ca indicatori prognostici negativi : hiponatremia < 130 mEq/l, nivelul plasmatic crescut al noradrenalinei > 900ng/l, al endotelinei > 5 pg/ml, sau al precursorului său "big endothelin" > 4,3 fmol/l şi al factorului natriuretic atrial > 300 pg/ml. Factorul natriuretic cerebral, chimic mai stabil, este un marker prognostic mai puternic, semnificând o evoluţie extrem de proastă a cardiopatiei dacă este > 140 pg/ml. Din păcate, acest factor nu se dozează decât printr-o tehnică radioimunologică, puţin accesibilă în practica cotidiană, dar kit-uri de dozare mai simple de utilizat sunt în curs de evaluare. Pe plan ritmologic, să amintim că prezenţa unei fibrilaţii atriale, a unei tahicardii sinusale cu pierderea variabilităţii nictemerale, a unei hiperexcitabilităţi ventriculare şi a potenţialelor ventriculare tardive pozitive sunt factori predictivi pentru moartea subită. (Tribouilloy C., Isnard R., Facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque, *Journee Amienoise de Cardiologie*, 2002)

L. Segall

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

ANEMIA DISERITROPOIETICA CONGENITALĂ TIP II CONSIDERAŢII ASUPRA DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR

Carmen Pânzaru[1], Ingrid Miron[2], Irina Maxim[1], Doina Georgescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Microbiologie - Laborator Clinic
2 Clinica a IV-a Pediatrie

NOTES ON LABORATORY DIAGNOSIS OF CONGENITAL DYSERYTHROPOIETIC ANEMIA TYPE II. CASE REPORT (Abstract): Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) is a rare class of congenital anemia in population. It is characterized by low efficacy of erythropoiesis, erythroblast with two or more nuclei, secondary haemocromatosis and frequent therapeutic failure. Our patient is a girl, 7 years old, diagnosed with CDA type II based on moderate anemia, presence of erythroblasts in blood smears and characteristic morphologic aspect of bone marrow. **Key words**: CDA TYPE II, BINUCLEATE ERYTHROBLASTS

Anemia diseritropoietică congenitală (ADC), considerată cea de-a treia afecţiune congenitală cu deficienţă a precursorilor eritroizi, este caracterizată prin eritropoeză ineficientă, modificări patognomonice ale eritroblaştilor şi hemocromatoză. Diseritropoieza cu distrucţie medulară a eritroblaştilor este factorul determinant în patogenia ADC. Pe baza modificărilor morfologice ale eritroblaştilor observate la microscopul optic şi a anomaliilor serologice Heimpel şi Wendth (6) au diferenţiat 3 tipuri de ADC:

- Tipul I caracterizat prin prezenţa eritroblaştilor megaloblastoizi şi punţi cromatiniene internucleare;
- Tipul II cu eritroblaşti binucleaţi şi tes-tul lizei cu ser acidifiat (HAM) pozitiv (forma cea mai des întâlnită şi mai bine studiată)
- Tipul III în care sunt prezenţi eritroblaşti multinucleaţi, "gigantoblaşti".

Pacienta T.I. de 7 ani, din Fălticeni, a fost internată în secţia Oncologie a Clinicii a IV-a Pediatrie, în aprilie 1999, pentru: paloare şi icter scleral.

Investigaţia de laborator: Hb = 10,2 g/dl, reticulocite = 22$\%_0$, L = 2700/mmc, formula leucocitară: PMN 52%, limfocite 44%, M 1%, E 3%, prezenţi eritroblaşti (1-2/100 leucocite); bilirubina totală 5,70 mg/dl (di-rectă 0,70 mg/dl, indirectă 5 mg/dl); fier seric 196 g%, feritina 10 ng/dl. Teste de hemoliză: autohemoliza cu corecţie la glucoză , negativă, testul Brewer, negativ, testul la sucroză, negativ, rezistenţa osmotică iniţială 5,5 gr NaCl$\%_0$, totală 3,5gr NaCl$\%_0$, **test HAM pozitiv**.

Medulograma: măduvă polimorfă, hiperplazică pe seama eritropoezei (raport granulo-eritroid = 100/304 = 0,3, normal 3-4). Sunt prezenţi eritroblaşti binucleaţi (30/100 eritroblaşti) şi cariolize defectuoase. Frecvente avorturi intramedulare. Granulopoeza şi megacariopoeza sunt eficiente. Coloraţia Perls demonstrează prezenţa depozitelor de fier intramedulare.

Diagnosticul diferenţial: hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) o excludem atât prin aspectul măduvei osoase (normoblastică fără diseritropoeză şi încărcare cu fier, în HPN) cât şi prin comportamentul serologic particular al eritrocitelor din ADC tip II. Eritroleucemia acută (LAM6) în care eritroblaştii sunt PAS pozitivi. Sindroamele mielodisplazice, cauză majoră de diseritropoeză se deosebesc de ADC prin prezenţa anomaliilor morfologice concomitente şi pe seria granulocitară şi pe cea megacariocitară.

DISCUŢII

Herein încadrează ADC tip II la afecţiunile cu glicozilare aberantă alături de HPN, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul de deficienţă glicoproteică. În patogeneza acestor cazuri sunt implicate glicoproteine defective (5,7). Spre deosebire de eritrocitele normale a căror proteine de membrană (banda 3, 4, 5 şi glicoforina A) conţin lactozaminoglicani, proteinele de membrană ale eritrocitelor HEMPAS (Hereditary Erytroblastic Multinuclearity with Positive Acidified Serum test) sunt parţial glicozilate, fenomen explicat prin deficienţa genetică de N-acetilglucozamil-transferaza II (4). Secundar defectului de glicozilare se acumulează glicolipide, iar antigenul HEMPAS exprimat pe suprafaţa eritrocitelor este format din glicolipide anormale (1). In ADC tip II, sau HEMPAS, cum mai este denumită această anemie, există o concentraţie crescută de antigen **i** (exprimat numai pe eritrocitele fetale) pe suprafaţa eritrocitelor. Din păcate, la cazul prezentat nu am avut posibilitatea evidenţierii acestui antigen.

ADC tip II poate afecta ambele sexe şi are ca principale semne clinice paloarea, icterul şi splenomegalia. Paloarea şi icterul au constituit motivele investigaţiei de laborator la pacienta noastră, la care anemia este moderată (10,2 mg/dl). T.I. se încadrează astfel în cele 75% din cazuri ce nu necesită transfuzii repetate de masă eritrocitară din copilărie. Hemoleucograma a atras atenţia prin leucopenie, prezenţa unei moderate anizocitoze şi hipocromie cât şi prin prezenţa eritroblaştilor. Aspectul măduvei hematogene, bilirubinemia indirectă crescută au impus testele de hemoliză. În absenţa kitului imunologic de evidenţiere a anticorpilor anti-**i,** diagnosticul s-a bazat pe: anemie moderată şi prezenţa eritroblaştilor în periferie, sideremie şi bilirubinemie indirectă crescute, testul HAM pozitiv, aspectul morfologic caracteristic al eritroblaştilor medulari.

CONCLUZII

Deşi în ţara noastră numărul cazurilor de ADC tip II este redus (12 cazuri în perioada 1972-1994) (2,3) , această formă de anemie trebuie să fie inclusă în algoritmul diagnosticului diferenţial al HPN, LAM6 şi sindroamelor mielodisplazice.

BIBLIOGRAFIE

1. Aloisio N., The cisternae decorating the red blood cell membrane in congenital dyserythropoietic anemia type II originate from the endoplasmic reticulum, *Blood*, 1996, 87, 4433-4439.
2. Coliţă A., *Third Meeting Intern*, Soc Haemat, Londra, 1975, 3, 27.
3. Coliţă A., Moicean A., Ursea C., A VII-a Conferinţă Naţională de Hematologie, Bucureşti, 8-10 oct. 1992, *Med Int*,1978 .
4. Fukuda M.N., Primary defect of congenital dyserythropoietic anemia type II, *J Biol Chem*, 1987, 262, 7195.
5. Gasparini P., Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q 11.2 by genomewide search, *Am J Hum Gen*, 1997, 111, 2-6.
6. Heimpel H., Wendt P., Electron and light microscopic study of erytroblasts of patienta with congenital dyserythropoietic anemia, *Blood*, 1972, 37, 299.
7. Kosciesky J., Diseases of aberant glycosylation, *Acta Biochimica Polonica*, 1995, 23, 113.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

SPONDILODISCITA TUBERCULOASĂ

Alina Pleşa, Alina Lepşa
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Faculttatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală

SPONDILODISCITIS (Abstract): The Morb Pott is an infectious disease caused by micobacterium tuberculosis localised at the spinal cord. We present an interesting case where we found an association of diseases, which made the diagnose difficult and delated the therapy - chronic pancreatitis and spinal cord tuberculosis. **Key words**: MORB POTT, CHRONIC PANCREATITIS, MICOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Morbul Pott este o boală infecţioasă produsă de *Micobacterium tuberculosis* localizată la nivelul coloanei vertebrale. Cea mai comună leziune este tuberculoza corpilor şi discurilor intervertebrale sau spondilodiscita tuberculoasă. Statisticile relevă că este cea mai comună localizare a tuberculozei (TBC) osoase şi din cauza poziţiei anatomice şi implicării sistemului nervos central, cea mai serioasă localizare. În ţările unde TBC nu este obişnuită, forma TBC spinală clinic şi radiologic este minoră, nedistructivă şi implicit diagnosticul dificil. În ţările cu prevalenţă crescută a TBC, forma spinală a bolii apare clinic şi radiologic cu leziuni distructive, diagnosticul fiind simplificat.

Prezentăm cazul bolnavului R.G., 56 ani din Vaslui, pensionar, internat în Clinica a II-a Medicală în perioada 26.03-15.04.2002, pentru dureri la nivelul etajului abdominal superior cu iradiere dorsală, febră, scădere ponderală, inapetenţă, fatigabilitate.

Pacientul, consumator cronic de alcool, fără antecedente heredo-colaterale şi personale patologice semnificative, este dirijat de Spitalul Vaslui cu un sindrom febril prelungit (cca. 3 săptămâni), dureri la nivelul etajului abdominal superior cu iradiere dorsală apărute după un prânz gras şi consum de alcool, scădere ponderală, inapetenţă, fatigabilitate. Pacientul a urmat tratament antibiotic (Ampicilină), antialgic, antispastic, fără ameliorarea simptomatologiei. Menţionăm că în urmă cu o lună bolnavul a prezentat un panariţiu rezolvat fără tratament medical sau chirurgical.

Examenul clinic al bolnavului relevă patologic prezenţa unei cifoze dorsale, submatitate la baza hemitoracelui stâng, murmur vezicular diminuat la baza stângă, tahicardie şi suflu sistolic în focarul mitral, abdomen suplu, mobil cu respiraţia, sensibil la palpare în epigastru, hipocondrul drept şi stâng, ficat la 3 cm sub rebord, tranzit intestinal normal.

Examenul chirurgical efectuat la internare infirmă prezenţa unui abdomen acut chirurgical.

Diagnosticul clinic de primă etapă se orientează către pancreatită acută complicată cu supuraţie peripancreatică.

Parametrii biologici relevă creşterea importantă a VSH-ului, 93 mm/1 h - 134 mm/2h, valori crescute ale FA - 458 UI/ L, GGT - 163 UI/L, TGO - 90 UI/L, TGP - 57 UI/L, trombocitoză, cu restul parametrilor în limite normale şi hemoculturi negative la 10 zile.

Radiografia toracică arată ascensionarea diafragmului stâng cu opacifierea sinusului de aceeaşi parte. Echografia abdominală relevă ficat hiperreflectiv, steatozic, colecist fără calculi, pancreas cu diametrul antero-posterior de 37 mm, cu un nodul hipoecogen de 16 mm la nivel cefalic.

Examenul CT efectuat relevă prezenţa unei formaţiuni hipodense cu diametrul de 2 cm la nivelul procesului uncinat care este moderat mărit de volum, cu aspect biconvex, cu absenţa adenopatiilor abdominale superioare, concluzia fiind: posibil nodul de pancreatită cronică, recomandându-se repetarea CT peste o lună.

Coroborând datele clinice şi explorările paraclinice efectuate până în acest moment diagnosticul este de pancreatită cronică - puseu de acutizare şi hepatită cronică toxică, dar rămân neexplicabile febra prezentă sub tratament antibiotic asociat şi persistenţa durerii la nivel dorsal, după dispariţia simptomatologiei dureroase abdominale. La acestea se mai adaugă scădere ponderală, inapetenţa, fatigabilitatea.

Se conturează un nou tablou clinic sugestiv pentru o leziune infecţioasă localizată la nivelul coloanei vertebrale dorsale: osteomielită sau morb Pott, motiv pentru care se efectuează radiografia de coloană dorsală, continuându-se cu rezonanţă magnetică nucleară (RMN). Radiografia coloanei dorsale relevă distrucţia parţială a corpilor vertebrali cu ştergerea conturului articular şi tasare vertebrală (aspect unciform). RMN de coloană dorsală descrie:

- morb Pott activ toracal, cu distrucţia parţială a corpilor vertebrali T6-T7;
- abces rece paravertebral fuzat local T5 -T8;
- abces retrotecal T5, T6, T7 ce înglobează parţial cordonul medular, care este comprimat prin fenomene mecanice şi inflamatorii tip arahnoidită.

În concluzie, diagnosticul este de spondilartrită TBC T6-T7 complicată.

Particularităţile acestui caz sunt reprezentate de asocierea morbidă care a întârziat diagnosticul, absenţa manifestărilor pulmonare de TBC, absenţa simptomatologiei până la episodul dureros abdominal.

Prognosticul acestui bolnav este relativ bun, urmând să se instituie tratamentul tuberculostatic şi sancţiunea neurochirurgicală datorită complicaţiilor existente.

Leziunea tuberculoasă spinală este mai frecventă la bărbaţi, în trecut copiii fiind mai des afectaţi, prevalenţa acesteia scăzând în timp. În 80% din cazuri sunt afectate două sau trei vertebre.

PATOGENIE

Centrul leziunii este situat în os, lipsa de vascularizaţie în interiorul discului intervertebral prevenind infectarea primară a acestuia. Această leziune constituie osteomielita tuberculoasă vertebrală. Infecţia depăşeşte cortexul vertebral şi progresează spre disc. Înălţimea discului diminuă şi radiologic spaţiul intervertebral diminuă şi poate pătrunde dedesubtul ligamentelor longitudinale anterioare şi posterioare.

Materialul cazeos migrează spre alte vertebre care vor fi infectate. Distrugerea vertebrelor determină un colaps (sub acţiunea gravitaţiei şi a contracţiei musculare) cu cifoză toracală şi toraco-lombară (2,3).

Abcesele sunt rezultatul ariilor largi de distrucţie. Tendinţa de penetrare de-a lungul liniilor de minimă rezistenţă este o particularitate a TBC spinale.

Abcesul poate pătrunde posterior în canalul medular, iniţial sub ligamentul longitudinal posterior pe care în final îl rupe şi pătrunde în spaţiul epidural determinând compresiunea măduvei spinării.

În regiunea lombară abcesul progresează în jos, de-a lungul psoasului către trigonul femural (2).

Din punct de vedere clinic primul şi cel mai important simptom este durerea care este localizată deasupra locului leziunii sau depinzând de nervii afectaţi.

Debutul durerii este insidios, durerea localizată fiind singurul simptom pentru săptămâni sau luni. În multe cazuri diagnosticul se pune în stadii avansate când abcesele, deformarea coloanei sau simptomele neurologice sunt prezente. Mişcările coloanei sunt dureroase şi limitate, iar la percuţie apare sensibilitatea proceselor spinoase. Imagistic, pe radiografia de coloană se pot remarca modificările sugestive pentru TBC spinală, în special pe incidenţe laterale.

Clasificarea radiologică cuprinde 4 stadii:

- std. 0 – spondilită tuberculoasă fără afectarea discului (osteomielită);
- std. I – sinovită tuberculoasă (nu există membrană sinovială la nivelul articulaţiei disco-vertebrale);
- std. II - spondilodiscită precoce (unde cavitatea vertebrală se rupe în disc) + în acest stadiu apare îngustarea discului vertebral +/- leziuni ale corpilor vertebrali; este necesară o tomografie osoasă;
- std. III – leziuni mai avansate, discul vertebral este obturat şi două vertebre sunt afectate. Apar consecinţele mecanice ale distrucţiei – cifoza sub 30^0;
- std. IV – cifoză peste 30^0, distrucţie totală a discului, prezenţa sechestrului şi dispariţia corpului vertebral, în special la copil.

Examenul radiologic evidenţiază numărul vertebrelor afectate, gradul cifozei, integritatea arcurilor vertebrale şi detectează abcesele.

Pacienţii suspectaţi de TBC spinală trebuie investigaţi pentru tuberculoză viscerală concomitentă, abcese şi complicaţii neurologice (2).

Diagnosticul diferenţial radiologic în cazul leziunilor minore se face cu tumori, osteo-artrită degenerativă, boală Scheurman, spondilită anchilozantă, spondilodiscită piogenică, diagnostic confirmat prin „needle biopsy" sau biopsie chirurgicală. În cazul leziunilor distructive diagnosticul diferenţial se face cu spondilodiscita piogenică.

Examenul RMN este necesar pentru evaluarea extensiei paraspinale şi epidurale, afectării vertebrale şi detectării abceselor.

Tratamentul TBC spinale fără leziuni este medicamentos cu tuberculostatice, iar a tuberculozei spinale cu leziuni distructive este ortopedic; pentru leziunile localizate se practică debridarea leziunilor. Chirurgia radicală – eradicarea leziunilor (debridarea urmată de grefă), iar în continuare tratament chimioterapic, constituie secvenţa terapeutică care, deşi controversată, este totuşi aplicată (3,4).

BIBLIOGRAFIE

1. Farage L., Martins J.W., Anterior instrumentation in tuberculous spondylitis (Pott's disease): case report, *Arq Neuropsiquiatr*, 2002, 60 (1), 142-144.
2. Garcia-Lechuz J.M., Julve R., Alcala L., Ruiz-Serrano M.J., Tuberculous spondylodiskitis (Pott's disease): Experience in a general hospital, *Enferm Infece Microbiol Clin*, 2002; 20 (1), 5-9.
3. Jain A.K., Treatment of tuberculosis of the spine with neurologic complications, *Clin Orthop*, 2002; (398), 75-84.
4. Mortensen H.H., Johannsen H.H., Jensen P., Tuberculous spondylitis – Pott disease – in a 33-year old man from Greenland, *Ugeskr Laeger*, 2002, 164 (8), 1053-1054.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

TRANSFER MICROCHIRURGICAL DE LAMBOU COMPOZIT OSTEO-MIO-FASCIO-CUTAN PERONIER ÎN REZOLVAREA UNEI FRACTURI III - B DE GAMBĂ

T. Stamate, A.R. Budurcă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă
Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi

FREE OSTEO-FASCIO-CUTANEOUS PERONEAL FLAP IN THE TREATMENT OF A TYPE IIIB TIBIAL FRACTURE . CASE PRESENTATION (Abstract): The authors present a case of a type III B tibial fracture with a 6 cm bone loss and a 300 cm^2 skin defect in the distal leg treated in a single operative stage by a free transfer of a osteo-fascio-cutaneous peroneal flap. After tibial stabilization with by external fixation and a correct evaluation of all tissues losses, from the opposite leg was rised a composite peroneal flap wich included an 11 cm fibular segment and a 20x15 cm skin island. The bone barrel was introduced in the medularry canal of the recipient tibia and fixed with two Steinmann pins. Microvascular anastomosis of the peroneal artery of the flap to the posterior tibial artery and of two superficial veins ensured flap revascularization. The postoperatrive course was uneventfull, with complete integration of the flap. The radiologic evaluation at 6 months confirmed peroneal bone graft integration and calus formation. Walking was permitted at 11 months. **Key words**: FREE PERONEAL FLAP, MICROSURGERY

Tratamentul fracturilor ce asociază leziuni extensive ale părţilor moi – tipul IIIB Gustillio – impun abordul în echipă mixtă ortoped – chirurg plastician, deoarece succesul reconstrucţiei osoase este dependent de calitatea acoperirii tegumentare. Când însă pierderea de substanţă interesează şi osul, perspectiva unui tratament etalat în metodele tradiţionale pe durata unui an întreg, cu riscul unui rezultat final nefavorabil, pun în discuţie cel mai frecvent indicaţia de amputaţie, tehnici mai complexe chirurgical, de aport într-un singur timp operator de os vascularizat şi de părţi moi incluse într-un singur lambou transferat microchirurgical.

M.I., de 47 ani a fost victima unui accident de circulaţie soldat cu o fractură închisă a femurului stâng şi o fractură deschisă cu defect compozit: de tibie – de 6 cm – şi de părţi moi în treimea distală a gambei – de circa 200 cm^2.

După toaleta chirurgicală primară în urgenţă, la 48 ore s-a efectuat în Clinica de Ortopedie osteosinteza cu o tijă Kuntcher a femurului şi stabilizarea osoasă a gambei cu un fixator extern (fig. 1-A). În a cincea zi de la accident, defectul a fost acoperit printr-un lambou compozit osteo-fasciocutan peronier recoltat de la gamba controlaterală ce includea un segment de tibie de 11 cm şi o insulă cutanată de 16x12 cm.

Ridicarea lamboului s-a făcut conform tehnicii clasice. Incizia marginilor lamboului este continuată în profunzime până la nivelul aponevrozei gambiere superficiale

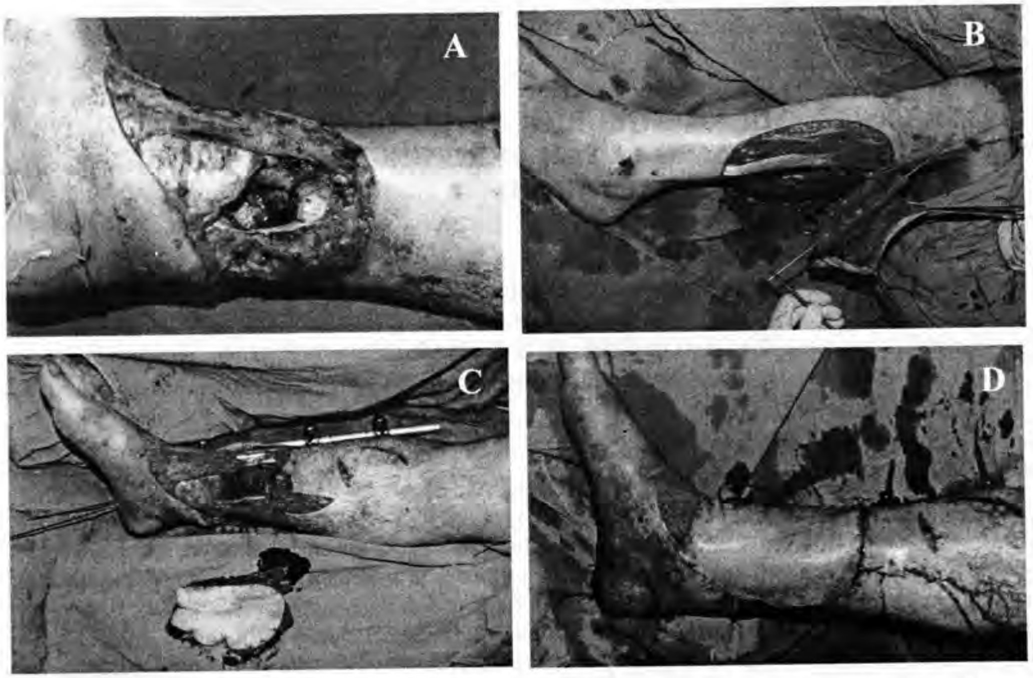


Fig. 1. A : Defectul iniţial ; **B :** Ridicarea lamboului ; **C :** Lamboul şi zona receptoare pregătite ; **D :** rezultat imediat

care este inclusă în lambou. Ridicarea lamboului continuă în plan subfascial de o parte şi de alta a axului său până la nivelul septului intermuscular extern ce conţine vasele perforante septo-cutanate.

Peroneul este secţionat distal şi apoi proximal cu fierăstrăul oscilant, ceea ce permite tracţionarea în afară a grefonului osos. Aceasta facilitează identificarea pediculului situat pe faţa internă a peroneului, în imediat contact cu osul. Din acest moment ridicarea lamboului se face la nivelul fasciei gambiere profunde, până la emergenţa arterei peroniere din poplitee. Dimensiunea grefonului peronier a fost aleasă mai lungă decât defectul pentru a permite încastrarea sa în extremităţile segmentelor tibiale, în special în epifiza distală, pentru a-i asigura stabilitatea. După încastrare, grefonul a fost fixat suplimentar cu două cuie Steinman.

După stabilizarea osoasă, lamboul a fost revascularizat prin anastomozarea arterei peroniere a lamboului la tibiala posterioară şi a celor două vene comitante la vena safenă mare şi respectiv la o comitantă tibială posterioară. Sutura insulei tegumentare a terminat transferul, cu o durată totală de 6 ore.

Zona donatoare de pe gamba stângă a fost redusă în dimensiuni printr-un surjet "în bursă" conform tehnicii pe care o utilizăm la lambourile radiale (2) după care a fost acoperită cu o grefă de piele liberă despicată recoltată de pe aceeaşi coapsă.

DISCUŢII

Tehnicile cele mai moderne de abord ale fracturilor deschise asociate cu pierdere de ţesuturi impun o strânsă colaborare între ortoped şi plastician pentru repararea tuturor leziunilor într-o singură şedinţă operatorie conform principiului "totul în urgenţă". În rezolvarea acestor cazuri, osteosinteza este urmată de un lambou, fie loco-regional, mai rar disponibil în traumatismele grave, fie de la distanţă, prin transfer liber microchirurgical.

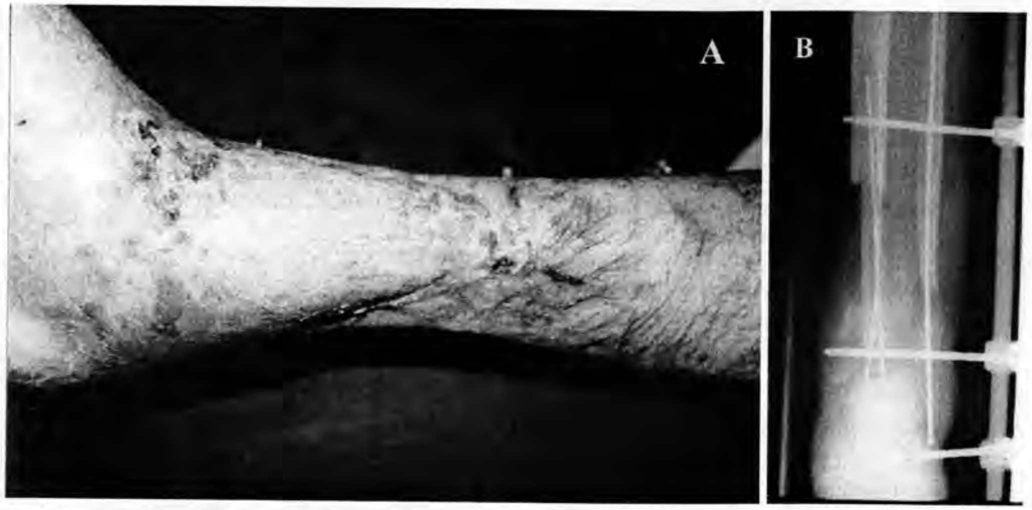


Fig. 2. A : Rezultat la 3 luni ; **B :** aspect radiologic, cu semne de consolidare osoasă

În cazul prezenţei unui defect osos, conduita devenită clasică vizează stabilizarea osoasă cu un fixator extern şi acoperirea cu un transfer liber fascio-cutan sau musculo-cutan, urmând ca restabiilirea continuităţii osoase să fie realizată secundar, de regulă la 3-4 luni, cu grefă spongioasă iliacă. Acestă secvenţă are însă dezavantajul unei durate mari de vindecare şi consolidare, în medie de peste 9 luni la nivelul gambei.

Un progres al ultimilor ani îl reprezintă posibilitatea transferării prin tehnici microchirurgicale de os vascularizat, fie de la nivelul crestei iliace, fie diafiză peronieră. Creasta iliacă vascularizată este în prezent indicată doar arareori în cura pseudartrozelor recidivate datorită dificultăţii tehnice de ridicare a lamboului şi variaţiei anatomice a pediculului. În plus, grefonul osos nu este adaptat reconstrucţiei diafizei oaselor lungi.

Lamboul osteo-fascio-cutan peronier deţine, în prezent, întâietatea în preferinţele de reconstrucţie osoasă datorită calităţilor sale incontestabile : vascularizaţie constantă şi cu calibru foarte bun pentru microanastomoze, sechele funcţionale neglijabile la zona donatoare, adaptarea funcţională bună a grefonului peronier, inclusiv în reconstrucţia femurală. Mai mult, prin posibilitatea de a include în lambou şi o porţiune din muşchiul solear îl fac utilizabil cu succes chiar şi în cazurile septice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bonnel F., Briand D., Lesire M., Systematisation arterielle de la fibula (perone), in : *Lambeaux cutanes, osseux et musculaires du membre inferieur*, Bonnel F., Teot L., Lebreton E. eds., Ed. Sauramps Medical, Montpellier. 1993
2. Brunelli F., Mathoulin Ch., Gilbert A., Judet H., Reconstruction des pertes osseuses des membres par transfert libre de perone vascularise, in : Lambeaux cutanes, osseux et musculaires du membre inferieur, Bonnel F., Teot L., Lebreton E. eds., Ed. Sauramps Medical, Montpellier, 1993.
3. Stamate T., Budurcă A.R., Lazăr A.N., Lamboul radial (chinez) în chirurgia mâinii, *Rev Med Chir,* 1998, 102, 3-4, 93-102.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

LEIOMIOSARCOAME CU LOCALIZARE RARĂ : COLUL UTERIN

Cornelia Amălinei[1], Raluca Balan[2], C. Cotuţiu[1], T. Balan[2], Ioana Ovănescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
2 Clinica a III-a Obstetrică şi Ginecologie "Elena Doamna"

LEIOMYOSARCOMAS WITH RARE LOCALIZATIONS : UTERINE CERVIX (Abstract) : We report 2 cases of leiomyosarcomas of the uterine cervix, as they are rare histopathological findings. The surgical specimens were routinely processed and stained with HE, PAS, Masson and silver impregnation. The microscopically examination revealed zones with fascicles of smooth muscle fibers with frequent anaplastic aspects, prominent dyskariosis, and mitosis, suggesting the diagnosis of leiomyosarcomas with a well degree of differentiation. Other pathologic diagnoses were excluded by attentive examination. Vascular invasion was searched but was not noted. The patients were monitored 1 and 2 years respectively, after the surgery and chemotherapy, and no sign of metastasis or recurrence appeared. Although rare, leiomyosarcomas of the cervix may be diagnosed by pathologists, even in the absence of clinical and cervico-vaginal cytology presumption of malignancy. **Keywords** : LEIOMYOSARCOMAS, UTERINE CERVIX, ANAPLASTIC CELLS, MITOSIS

Sarcoamele uterine pure sunt clasificate de Societatea Internaţională a Patologilor ginecologi astfel (8) :

- Tumori stromale endometriale :
  Nodul stromal
  Sarcom stromal de grad redus
  Sarcom stromal de grad înalt
- Tumori ale musculaturii netede :
  Leiomiom - celular
  epitelioid
  bizar (simplastic, pleiomorfic)
  lipoleiomiom
- Tumori ale musculaturii netede cu potenţial malign incert
  Leiomiosarcom - epitelioid
  - mixoid

Alte tumori ale musculaturii netede :
leiomiom metastazant
leiomiomatoză intravenoasă
leiomiomatoză difuză

- Tumori mixte endometriale stromale şi ale musculaturii netede (1)
- Tumori adenomatoide
- Alte tumori ale ţesuturilor moi (benigne şi maligne)
  homologe
  heterologe

O proporţie de neoplasme ale fibrelor musculare netede sunt imposibil de clasificat, fiind denumite tumori ale fibrelor musculare netede cu "potenţial malign incert".

Ca şi alte tumori mezenchimale localizate la nivelul colului uterin, leiomiosarcomul reprezintă o tumora rară, ce poate apare pe un miom preexistent sau *de novo* la nivelul cervixului.

Comparativ cu frecvenţa leiomiosarcoamelor localizate la nivelul corpului uterin, frecvenţa leiomiosarcoamelor cervicale apare cu totul redusă. În literatura de specialitate din ultimii 10 ani se raportează doar 4 cazuri de leiomiosarcoame de col uterin, de tip xantomatos, epitelioid si mixoid (4,5,6,7).

Raportăm două cazuri rare de leiomiosarcoame localizate la nivelul colului uterin, cazuri internate şi tratate chirurgical la Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Elena Doamna".

MATERIAL ŞI METODĂ

Bolnavele, în decada a V-a de vârstă, cu antecedente de fibrom uterin, diagnosticat clinic, s-au prezentat la Clinica a III-a Obstetrică şi Ginecologie, acuzând dureri hipogastrice şi meno-metroragii ; diagnosticul de internare a fost de uter fibromatos hemoragic în ambele cazuri.

La examenul colposcopic s-au observat formaţiuni tumorale care aparţineau colului uterin. Corpul uterin era moderat mărit în ambele cazuri.

Examenele paraclinice au indicat un uşor grad de anemie şi un VSH crescut.

Echografia a evidenţiat creşterea de volum a uterului.

Citologia cervicovaginală a arătat un frotiu de tip inflamator, fără displazii celulare, în ambele cazuri.

Conduita terapeutică a constat in intervenţie chirurgicala, de tip histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, urmată de chimioterapie, evoluţia postoperatorie fiind favorabilă.

REZULTATE

Examenul microscopic al pieselor operatorii s-a realizat pe fragmente incluse la parafină şi adiţional secţiunilor colorate cu hematoxilină-eozină (HE), s-au efectuat şi coloraţii suplimentare : PAS, tricromică Masson (pentru evidenţierea selectivă a fibrelor musculare netede şi a fibrelor de colagen), săruri de argint (pentru evidenţierea fibrelor de reticulină).

Au fost identificate microscopic leiomiofibroame ale corpului uterin în ambele cazuri. La nivelul colului, epiteliul de tapetare era integru. Ţesutul muscular neted cervical era modificat, prezentând zone cu fascicole de fibre musculare netede cu frecvente aspecte anaplazice (fig. 1, 2, 3, 4), modificări evidente discariotice, mitoze (fig. 4) ce indicau malignitatea. Tumora era susţinută de o reţea de reticulină (fig. 5). Nu s-au evidenţiat diseminări tumorale intravasculare (fig. 2), corespunzând unui risc redus de metastazare. Diagnosticul a

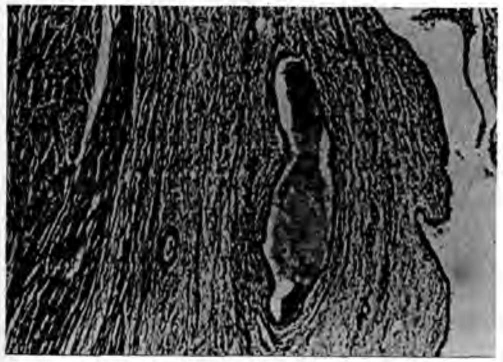


Fig. 1. Leiomiosarcom de col uterin, în vecinătatea unor glande endocervicale (HE, obiectiv x 10)

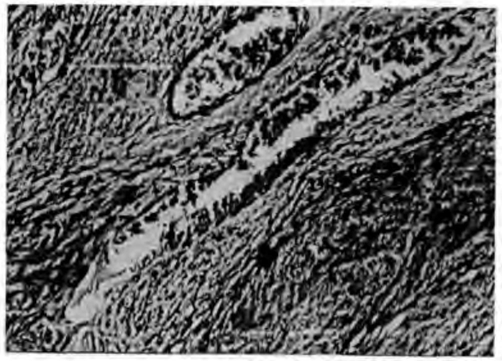


Fig. 2. Leiomiosarcom de col uterin, fără invazie vasculară (HE, obiectiv x 20)

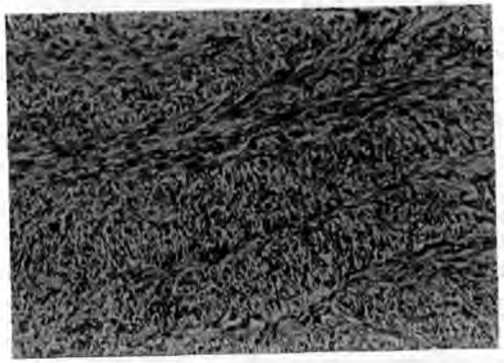


Fig. 3. Leiomiosarcom de col uterin, zonă bine diferenţiată (PAS, obiectiv x 20)

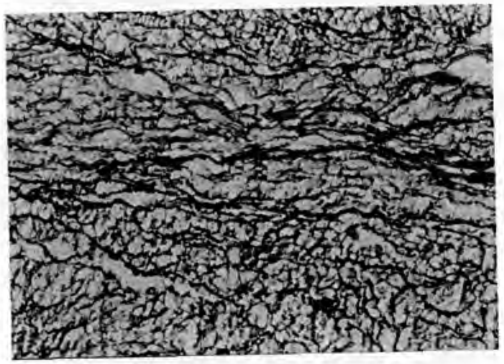


Fig. 5. Leiomiosarcom de col uterin, reţeaua de suport alcătuită din fibre de reticulină (impregnaţie argentică, obiectiv x 40)

fost de leiomiosarcom de col uterin, în ambele cazuri examinate.

DISCUŢII

Leiomiosarcoamele reprezintă 10-20% din sarcoamele ţesuturilor moi. Acestea apar la femeile de vârsta adultă, mult mai frecvent decât la bărbaţi. Majoritatea se dezvoltă la nivelul pielii, uterului si tractului gastrointestinal (2,11,12) şi în ţesuturile moi profunde, de la nivelul extremităţilor şi a retroperitoneului.

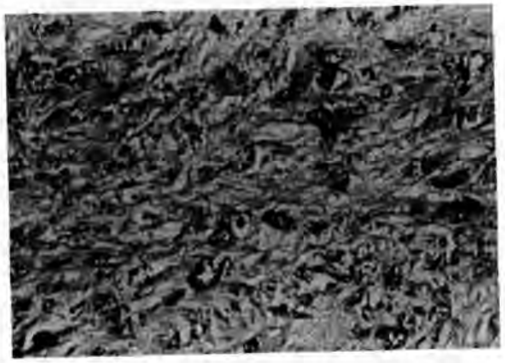


Fig. 4. Leiomiosarcom de col uterin, zonă cu celule anaplazice şi mitoze (PAS, obiectiv x 40)

Morfologic, leiomiosarcoamele se prezintă ca formaţiuni dure, albe, cărnoase, nedureroase. Tumorile cu localizare retroperitoneală pot fi mari şi pot cauza simptome abdominale.

Histologic, se caracterizează prin celule fusiforme maligne, cu nuclei alungiţi ("cigar-shaped"), cu citoplasmă roz, fibrilară, dispuse în fascicole, ca o ţesătură. Modelul de creştere ajută în stabilirea diagnosticului: mănunchiuri şi fascicole de celule se intersectează alternativ, în unghiuri drepte faţă de planul secţiunii. Variantele morfologice includ tumori cu o stromă mixoidă proeminentă şi altele cu celule epitelioide (4,5,6). Frecvent se descriu celule mari, bizare.

Gradarea, de la I la IV, în ordinea crescătoare a malignităţii, se realizează luând în consideraţie urmatorii parametri:

- Numărul de mitoze pe câmp microscopic
- Mărimea celulelor şi a nucleilor
- Gradul de pleomorfism
- Nivelul hipercromaziei nucleare
- Quantumul necrozei intratumorale, considerat a reflecta rata de creştere tumorală
- Gradul celularităţii in raport cu matricea conjunctivă (2).

Stadializarea leiomiosarcoamelor în 3 stadii, se realizează astfel (10):

Stadiul I: grad redus de malignitate, bine diferenţiat, cu mitoze rare

intracompartimentale
extracompartimentale

Stadiul II: grad crescut de malignitate, mitoze frecvente, atipii nucleare, arii de necroză, raport celule/ matrice crescut

intracompartimentale
extracompartimentale

Stadiul III: metastaze în limfoganglionii regionali, metastaze la distanţă (limfoganglioni, plămân, oase, viscere).

Ultrastructural, celulele musculare netede maligne conţin mănunchiuri de filamente subţiri cu corpi denşi şi vezicule de pinocitoză, fiecare celulă în parte fiind înconjurată de lamina bazală (2,9).

Mitozele variază ca număr, de la 3/50 câmpuri microscopice mari la foarte multe/ un singur câmp microscopic mare. Dacă sunt mai mult de 2 mitoze/câmp microscopic x 10 şi mărimea tumorii depăşeşte 6 cm diametru, se poate anticipa caracterul metastazant al acesteia.

Imunohistochimic, celulele tumorale reacţionează cu anticorpii pentru vimentină, actină şi desmină.

Tratamentul depinde de mărimea, localizarea şi stadiul tumorii. Leiomiosarcoamele superficiale sau cutanate sunt de obicei mai mici şi au un prognostic bun, în timp ce leio-miosarcoamele cu localizare retroperitoneală sunt mari, nu pot fi excizate în totalitate şi cauzează moartea, atât prin extensie locală cât şi prin diseminare metastatică. Tumorile gastrointestinale au un prognostic rezervat (rata de supravieţuire la 5 ani - aproximativ 20%).

La nivelul uterului, aceste tumori maligne apar *de novo*, din miometru sau din stroma endometrială, suferind diferenţieri ale fibrelor musculare netede spre un fenotip malign. Originea lor dintr-un leiomiom preexistent este o problemă controversată, majoritatea autorilor considerând că astfel de cazuri sunt extrem de rare.

Morfologic, leiomiosarcoamele se dezvoltă, la nivelul uterului, în două modalităţi distincte: mase mari, cărnoase ce invadează peretele uterin, sau mase polipoide, care se proiectează în lumenul uterin (8).

În mod particular, în cazurile prezentate, tumorile au apărut la nivel cervical, îmbrăcând un aspect macroscopic de formaţiuni nodulare, proeminând în canalul cervical şi în vagin. Citologia cervico-vaginală nu a relevat prezenţa tumorii deoarece tumorile s-au dezvoltat profund, fără a implica şi epiteliul cervical de tapetare.

La exereză s-a constatat aspectul cărnos, albicios, în vârtejuri al formaţiunilor cervicale. Histologic, aceste tumori au un mare grad de atipie, variind de la cele foarte bine diferenţiate la leziuni anaplazice.

Diagnosticul diferenţial leiomiosarcom - leiomiom se realizează prin asocierea dintre gradul de atipie nucleară, indicele mitotic şi necroza zonală. Cu rare excepţii, prezenţa de 10 sau mai multe mitoze/10 câmpuri x 40 indică malignitatea tumorii, nefiind necesară şi constatarea atipiilor celulare. Dacă tumora prezintă atipii nucleare sau celule epitelioide mari, 5 mitoze/10 câmpuri x 40 sunt suficiente pentru a certifica diagnosticul de malignitate.

La femeile tinere sau gravide, poate apare o variantă excepţional de rară: leiomioamele cu activitate mitotică, fiind necesară o deosebită atenţie în interpretarea unor astfel de neoplasme ca maligne (vârsta pacientelor raportate exclude un astfel de diagnostic diferenţial).

În cazurile prezentate, luând în considerare indexul mitotic, s-a concluzionat că leiomiosarcoamele se încadrau în categoria de bine diferenţiate.

Leiomiosarcoamele de corp uterin apar în proporţie egală înainte şi după menopauză, cu o incidenţă crescută între 40 şi 60 de ani. Vârsta bolnavelor investigate a corespuns datelor din literatură.

Aceste tumori au tendinţa la recidivă, mai mult de jumătate metastazând pe cale sanguină la distanţă, în plămân, oase şi creier. Sunt descrise, de asemenea, diseminările în cavitatea abdominală.

Rata de supravieţuire la 5 ani este de aproximativ 40%.

Leziunile bine diferenţiate au un prognostic mai bun decât leziunile anaplazice, care au o rată de supravieţuire sub 5 ani de 10-15%. Cazurile prezentate au fost monitorizate, observându-se o evoluţie favorabilă post-operatorie, la 1 şi respectiv 2 ani.

Consideraţii asupra altor diagnostice diferenţiale se mai pot realiza cu:

- leiomiomul simplastic, care prezintă celule gigante, multinucleate, bizare;
- leiomiomul celular, tumoră benignă a musculaturii netede cu aspect hipercelular;
- leiomiomatoza intravenoasă, în care, deşi cu un aspect benign, ţesutul muscular se extinde în vene şi de aici spre alte organe;
- leiomiomul benign metastazant, caracterizat prin prezenţa de tumori sincrone sau metacrone, histologic benigne, privite ca "metastaze" ale tumorii uterine "primitive".

CONCLUZII

Cazurile prezentate se remarcă prin localizarea rară, la nivelul colului uterin, ridicând probleme de diagnostic diferenţial. Diagnosticul de certitudine a fost cel anatomo-patologic.

Leiomiosarcoamele cervicale raportate au aparut tardiv în cursul vieţii reproductive, în decada a V-a de viaţă.

Examenul citologic nu a relevat prezenţa tumorilor. Leiomiosarcoamele erau bine diferenţiate, fără invazie vasculară sau metastaze la distanţă.

Evoluţia post-operatorie a fost favorabilă, la 1 şi respectiv 2 ani de monitorizare.

BIBLIOGRAFIE

1. Amălinei C., Căruntu I.D., Balan R., Cotuţiu C., Carcinosarcomul corpului uterin - consideraţii pe marginea unui caz, *Rev Med Chir*, 1997, 101 (1-2), 213-217.
2. Cotran R.S., Kumar V., Collins T., *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th edition, Ed. W. B. Saunders Company, 1999.
3. Fallahzadeh H., Leiomyosarcoma of colon: report of 2 cases, *Amer Surg*, 1995, 61 (4), 294-296.
4. Fraga M., Prieto O., Garcia-Caballero T., Beiras A., Forteza J., Myxoid leiomyosarcoma of the uterine cervix, *Histopath*, 1994, 25 (4), 381-384.
5. Fujiwaki R., Yoshida M., Iida K., Ohnishi Y., Ryuko K., Miyazaki K., Epithelioid leiomyosarcoma of the uterine cervix, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998, 77 (2), 246-248.
6. Grayson W., Fourie J., Tiltman A.J., Xanthomatous leiomyosarcoma of the uterine cervix, *Int J Gynecol Pathol*, 1998, (17), 189-190.
7. Kasamatsu T., Shiromizu K., Takahashi M., Kikuchi A., Uehara T., Leiomyosarcoma of the uterine cervix, *Gynecol Oncol*, 1998, 69 (2), 169-171.
8. Kurman J.R., *Blaustein's Pathology of the Female genital Tract,* Ed. Springer-Verlag, 1998.
9. McGee J.O'D., Isaacson P.G., Wright N.A., *Oxford Textbook of Pathology*, Ed. Oxford University Press, New York, 1992.
10. LiVolsi V.A., Merino M.J., Brooks J.S.J., Saul S.H., Tomaszewski J.E., *Pathology*, 3rd edition, The National Medical Series for Independent Study, Ed. Harwall Publishing Company, Pennsylvania, 1994.
11. Mondarano R., Sereni P., Ciccone A., Ceccherini E., La Magra C., Floridi D., Leiomyosarcoma of the duodenum, *Minerv Chir*, 1991, 46, (15-16), 861-863.
12. Rădulescu D., Amălinei C., Sârbu M., Tudorică D.G., Observaţii morfo-clinice asupra tumorilor musculare ale tractului digestiv, *Oncologia Radioterapia*, 1997, XXXIV, 2-3 (89-92).

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ETIOPATOGENIC ÎN HIDROPSUL FETAL

L. Irimiea, D. Raica, Doiniţa Gache, Lenuţa Malcea
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină şi Farmacie Constanţa
Clinica de Obstetrică-Ginecologie

FOETAL HIDROPS ETIOPATHOGENIC DIAGNOSIS PROBLEMS (Abstract): Foetal hidrops is a severe disease with multiple etiopathogenic determinants. We present the case of a 28 years woman, with a 20 weeks pregnancy, which presented herself in our service with painfull uterine contraction. The echografic examination shows signs of foetal hidrops and the diagnosis is confirmed after the foetus is aborted, based on the clinical and morphopathological examination. The disscussions on the ethiopathogeny is difficult due lo lack of investigation facilities. **Key words**: FOETAL HIDROPS, CASE STUDY

Hidropsul fetal este o afecţiune de gravitate extremă, din fericire rară, a cărei depistare precoce şi stabilirea unui diagnostic etiopatogenic corect interferează cu adoptarea unei conduite profesionale în interes matern şi, în unele cazuri, stabilirea unei strategii terapeutice care vizează selecţionarea şi recuperarea unor feţi şi noinăscuţi, afectaţi de acest sindrom, după un bilanţ etiopatogenic corect şi complet, care să stabilescă un prognostic exact în ceea ce priveşte calitatea viitorului copilului.

Hidropsul fetal este o afecţiune rară, întâlnită în diverse circumstanţe etiopatogenice, a căror identificare nu este întotdeauna simplă şi, mai ales, presupune o gamă largă de explorări prenatale, care stau numai la îndemâna serviciilor de specialitate moderne şi bine dotate.

Cele mai frecvente circumstanţe etiopatogenice ale hidropsului fetal sunt:

- Incompatibilitatea Rh;
- Alfatalasemia homozigotă;
- Deficienţa de G-6-PDH homozigotă;
- Transfuziile fetomaterne;
- Transfuziile feto-fetale în sarcina gemelară;
- Malformaţiile cardiace (cardiopatii congenitale severe, închiderea tardivă a foramenului oval, miocardite determinate de virusurile Coxackie, fistulele arteriovenoase, tulburări grave ale ritmului cardiac determinate de malformaţii ale sistemului excitoconducător);
- Malformaţiile pulmonare (adenomatoza chistică, limfangiectazia pulmonară, hipoplazia pulmonară);
- Afecţiunile renale congenitale (sindromul nefrotic congenital, tromboza venei renale);
- Infecţii intrauterine (leptospiroza, sifilisul, infecţii cu Parvovirus tip 19);
- Malformaţiile congenitale ale fătului (acondroplazia, trisomiile, sindromul Turner, fibroza chistică a pancreasului, neuroblastomul fetal, maladia Gaucher);
- Tromboza venei ombilicale;
- Tromboza venei corionice;
- Corioangiomul placentar;
- Diabetul şi toxemia gravidei.

Hidropsul fetal este o acumulare interstiţială de lichid cu fuzarea acestuia în cavităţile interne ale fătului, secundar perturbării distribuţiei apei în cele trei compartimente, celular, interstiţial şi vascular. Apa intracelulară este controlată de forţele osmotice din vecinătatea membranei celulei şi de pompa de Na membranară. Apa interstiţială este controlată de presiunea coloid-osmotică de la acest nivel şi de calitatea drenajului limfatic. Volumul vascular depinde de presiunea hidrostatică exercitată de proteinele plasmatice, gradul de oxigenare al hematiilor şi calitatea peretelui capilar. În consecinţă, toate sindroamele anemice fetale, hipoproteinemia, sindromul nefrotic congenital, insuficienţa cardiacă, şunturile arterio-venoase, deficienţele de drenaj limfatic, stările hipoxice severe şi prelungite, reprezintă stări fiziopatologice care crează premizele dezvoltării unui hidrops fetal.

Placenta patologică interferează cu transferul materno-fetal de proteine şi micşorează oxigenarea fetală - elemente care pot induce sau agrava hidropsul fetal.

Autorii îşi propun trecerea în revistă a unui caz rar de hidrops fetal precoce şi sever, încercând, pe baza elementelor anamnestice, clinice şi a explorărilor efectuate, orientarea spre diagnosticul etiopatogenic al afecţiunii.

O bolnavă în vârstă de 28 de ani s-a internat în data de 23.11.2000 în serviciul nostru cu o sarcină de vârstă cronologică de 20 de săptămâni pentru contracţii uterine dureţoase, expresii ale unui avort fetal.

Vârsta soţului este de 50 de ani, iar ancheta arborelui genealogic pe linie maternă şi paternă nu indică o patologie malformativă cu eventuală transmisie genetică. Bolnava mai are un copil de 5 ani, sănătos şi născut natural.

Examenul obiectiv de specialitate constată dimensiunile uterului corespunzătoare unei sarcini de 28 de săptămâni, cu semne clinice de hidramnios, fără manifestări de viabilitate fetală, segmentul inferior format, colul scurtat şi dehiscent iar membranele intacte. La 10 min. după internare se rup spontan membranele iar travaliul abortiv continuă în parametri normali. După ruperea membranelor se efectuează o echografie a sarcinii, care relevă :

- Lichid amniotic absent ;
- Placentă neidentificabilă ecografic (poziţionată posterior şi ecranată de făt) ;
- DBP 50 mm, aspect transonic endocranian în jurul unui ecou central ;
- Edem gigant pericranean cu higromă chistică ;
- Diametrul toracic transvers 40 mm ;
- Circumferinţa abdominală 10 mm ;
- Hepato-spleno-megalie ;
- Hidrotorax ;
- Ascită.

Travaliul abortiv evoluează pe o perioadă de trei ore, care include perioada de dilataţie, expulzia şi delivrarea. Examenul macroscopic al fătului avortat şi al anexelor acestuia pune în evidenţă : placentă cu greutate de 200 g, grosime de 2 cm, aspect general palid ; cordon ombilical cu lungime de 25 cm. fără modificări macroscopice ; făt cu talie de 20 cm., greutate 600 g, craniu imens, depăşind dimensiunile trunchiului, cu edem sever al structurilor pericraniene, cu tegumente subţiri, destinse şi lucioase – elemente care deformează trăsăturile viscerocraniului. Torace mic, retractat şi abdomen globulos, destins. Membrele în ansamblu scurte, pe seama dimensiunilor reduse ale humerusului şi femurului, micromelie.

În scopul stabilirii etiopatogeniei hidropsului fetal diagnosticat ecografic s-au efectuat o serie de explorări ale parturientei şi examenul anatomo-patologic al fătului şi anexelor. Explorările materne au condus la următoarele rezultate : hemoglobină normală, frotiul hematologic normal, Rh+, VDRL negativ, anticorpi toxoplasmoză absenţi, testul de toleranţă la glucoză negativ. Examenul anatomo-patologic al fătului şi al anexelor evidenţiază : hidrops fetal sever generalizat cu ascită, hidrotorax, hidropericard, cord dilatat cu miocard subţire şi insuficienţă plurivalvulară secundară, hepato-spleno-megalie, edem subcutanat gigant, în special în zona extremităţii cefalice, higroma chistică, placentă şi cordon fără modificări semnificative.

Analizând datele expuse se poate constata că :

- Este vorba de un hidrops fetal sever care evoluează cu avort spontan la 20 de săptămâni de gestaţie, caz rar descris în literatură ;
- Diagnosticul etiopatogenic rămâne de prezumţie, în lipsa posibilităţii explorărilor genetice ale avortului, însă, ţinând cont de datele ecografice, morfologia fătului şi examenul anatomo-patologic, se poate presupune că este vorba de o acondrogeneză - afecţiune autosomal-recesivă, mai ales că puţinele cazuri de hidrops la această vârstă sunt generate de această afecţiune şi un număr restrâns de cazuri de sindrom Turner. Totuşi, prezenţa higromei chistice este neobişnuită în cazul acondrogenezei, şi, mai degrabă, aproape caracteristică sindromului Turner ;
- Efectuarea cariotipului este obligatorie la cazurile cu hidrops fetal precoce, ca de altfel la orice sindrom malformativ fetal, deoarece altfel prognosticul reproductiv al cuplului interesat rămâne incert, iar în cazurile de forme moderate de hidrops, fără malformaţii demonstrate ecografic, este necesară aprecierea oportunităţii evoluţiei spre termen a sarcinii, deoarece unele forme moderate de hidrops precoce remit spontan şi rămân de etiologie obscură.

BIBLIOGRAFIE

1. Cunnigham F.G. et al., *Williams Obstetrics*, 19th edition, Ed. Appleton &Lange, Norwalk, Connecticut, 1993.
2. Georgescu Brăila M., Berceanu S., *Obstetrică*, vol II, partea I, Ed. Aius, Craiova, 1998.
3. Ifrim M., Sălăgean V., *Riscul malformativ în reproducerea umană*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1978.
4. Munteanu I., *Tratat de obstetrică*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2000.
5. Pelinescu-Onciul D., *Ecografia în obstetrică*, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998.
6. Toth Z., Ultrasound in pregnancy, EUCROMI Congress, Budapesta, 1997.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

THE ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME (A CLINICAL CASE)

Ecaterina Turtureanu-Hanganu
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
Medical Clinic of Hematology
University Hospital "Sf.Spiridon"

THE ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME. A CLINICAL CASE (Abstract): An 18-ys-old patient with an lymphoblastic NHL developed during the 8-months evolution two episodes of acute TLS which necessitate hemodialysis. The both episodes rhythmated the therapeutical response and appeared despite prevention with Allopurinol and fluid supply. No correlation with therapeutical agressivity, but only with cytolytic response could be found. **Key words**: NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, TUMOR LYSIS SYNDROME, HEMODIALYSIS

The Tumor Lysis Syndrome (TLS) is a major onco-hematological emergency, which consists in a constellation of metabolic disturbances due to the rapid destruction of the tumor cells. According to the literature data (1-6,12), the clinical and laboratory aspect is of an acute, subacute or chronic renal insufficiency with hyperuricemia . The TLS can be either primary (in rapid-proliferating tumors) or secondary, during and/or after the cytoreductory therapy. Identification of the risk patients, prevention and an adequate treatment of the TLS permit to reduce the high mortality rate , which accompanies the rapid-growing cancers.

MATERIAL AND METHOD

PR, an 18-years-old man, has been hospitalized because of a malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL), parafollicular and diffuse pattern, lymphoblastic type. At clinical examination, exertional and decubitus dyspnea, a generalized non-compressive lymph-node enlargement, of 1.5-2.5 cm per diam., with a mild splenic and liver enlargement have been found. It is important to note that the histological examination has been difficult and on the same biopsy, the diagnosis was respectively Hodgkin's lymphoma with lymphocytic predominance, NHL, lymphocytic type and finally, NHL lymphoblastic type. The imagistic investigations (chest X-ray, abdominal echography, CT of the thorax and abdomen) revealed anterior and superior mediastinal tumor, massive left pleural effusion, exsudative pericarditis, splenic and liver enlargement and a mild retroperitoneal lymph node enlargement. At admission, the laboratory investigation revealed a hepatocytolytic syndrome (AST=118 U/l, ALT= 52 U/10, γGT=40 U/l) and a high value for the LDH (727 U/l). The chemotherapy has been started, with Vinblastine (20 mg in the Ist day), Dexamethasone 24 mg/day from the Ist day, for the following 3 days. The total parenteral fluid during the first 24 h was 1 liter (500 ml glucose 5%, physiologic solution 500 ml and 50 ml bicarbonate), associated with Allopurinol and about 2 liters in oral administration, during the following 24 hours, 1 liter glucose 5%, 500 ml physiological solution and 100 ml bicarbonate, associated with 2 liters of alimentary fluids and Allopurinol. During the first 24 hours, the dyspnea and the pleural effusion disappeared, as well as the hepatocytolytic syndrome.The general condition improved, but 48 hours later, nausea, vomiting, headache and a progressive lethargy developed. A dramatic increase of the uric acid (23.2 mg/dl), with acute renal insufficiency (BUN=279 mg/dl, creatinine = 7.05 mg/dl, potassium = 6.4 mEq/l and serum bicarbonates 14 mEq/l) made necessary the hemodialysis, after which the chemotherapy has been performed. Four months later, the hemodialysis becomes necessary again, because of another acute episode of tumor lysis syndrome. The malignant proliferation became progressively resistant to the more and more aggressive therapy and the patient died 8 months after admission because of the Central Nervous System (CNS) involvement.

RESULTS

Our patient represents a typical case of the Tumor Lysis Syndrome (TLS), appeared during chemotherapy for a malignant NHL, lymphoblastic type. The acute TLS necessitated hemodialysis, despite the fluid supply and the therapy with Allopurinol performed according to the level of the chemotherapeutic aggressivity.

DISCUSSION

The clinical case presented above has the following peculiarities :

- the difficulty to affirm the histopathological configuration of the NHL ;
- the rapid progression of the tumor, with pleuro-pericardial involvement ;
- the great sensibility of the malignant lymphoblastic proliferation to the mild chemotherapeutic drugs at the onset, with a rapid acquired resistance to the every former drug during the following schedules ;
- the dramatic tumor lysis syndrome (high value of the uric acid and acute renal insufficiency) appeared in conditions of a mild chemotherapeutic schedule at the onset, associated with Allopurinol and parenteral/oral fluid supply ;
- the TLS which rhythmated another moment of the therapeutic response.

Despite the fluid supply, alkalinisation of the urine, therapy with xanthin-oxidase inhibitors, all the procedures performed according to the literature data (1-6,9,12), the TLS appeared. In this situation, the hemodialysis was the only procedure to be done. The literature suggests also two important aspects which might be correlated with the case : the TLS seems to be more frequent in children and young adults (8,10) ; the TLS may appear despite a mild therapy - for example, during monotherapy with parenteral corticoids for multiple myeloma (7) .

CONCLUSION

The TLS, defined as an acute renal insufficiency generated by the increase of the production of uric acid due to the rapid destruction of tumoral cells, represents a major onco-hematological emergency. If prevention fails, as in the clinical case presented above, the hemodialysis becomes absolutely necessary for survival.

REFERENCES

1. Cohen L.F.,Balow J.E., Magrath I.T., Poplack D.G., Ziegler J.L., Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma, *Am J Med,* 1980, 68 (4), 486-491.
2. Doane L., Overview of tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18 (3 suppl 3), 2-5.

3. Ezzone S.A., Tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 1999, 15 (3), 202-208.
4. Flombaum C.D., Metabolic emergencies in cancer patients, *Semin Oncol*, 2000, 27 (3), 322-334.
5. Gobel B.H., Management of tumor lysis syndrome : prevention and treatment, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18 (3 Suppl 3), 12-16.
6. Jeha S., Tumor lysis syndrome, *Semin Hematol*, 2001, 38 (4 Suppl 10), 4-8.
7. van de Kerkhof J.J., Peters W.G., Visser J., Creemerss G.J., Acute tumor lysis syndrome in a patient with multiple myeloma treated with dexamethasone monotherapy, *Neth J Med*, 2001, 59 (2), 83-85.
8. Marenco J.P., Nervi A., White A.C., ARDS associated with tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma, *Chest*, 1998, 113 (2), 550-552.
9. Rohaly-Davis J., Johnston K., Hematologic emergencies in the intensive care unit, *Crit Care Nurs Q*, 1996, 18 (4), 35-43.
10. Truini-Pittman L., Rossetto C., Pediatric considerations in tumor lysis syndrome, *Semin Oncol Nurs*, 2002, 18 (3 Suppl 3), 17-22.
11. Tan S.J., recognition and treatment of oncologic emergencies, *J Infus Nurs*, 2002, 25 (3), 182-188.
12. Weiss B., Lipp H.P., Tumorlysesyndrom, in : *Praktische Aspekte der supportiven Therapie in Haematologie und Onkologie*, eds. C. Bokemeyer, H.-P. Lipp, Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, 1998, 94-97.

NOUTĂȚI

DARBEPOETIN ÎN TRATAMENTUL ANEMIEI RENALILOR CRONICI

Autorii acestui tudiu randomizat au încercat să demonstreze că darbepoetin alfa are efect de menţinere a valorilor hemoglobinei la hemodializaţii cronic şi, în acelaşi timp, frecvenţa de administrare este mai mică decât în cazul altor preparate de eritropoetină. Darepoetina este un glycoproteină cu timp de înjumătăţire de trei ori mai mare decât a eritropoetinei recombinanate umane (rHuEPO). Studiul a fost efectuat pe un lot de 522 pacienţi europeni şi australieni, cu substituţie renală prin hemodializă sau dializă peritoneală, care primeau o terapie cu rHuPEPO stabilă, pe cale intravenoasă sau subcutană. La 1 din 2 pacienţi, randomizat, s-au administrat doze echivalente de darbepoetin alfa, la intervale mai lungi. Pacienţii care primeau rHu EPO o dată pe săptămână au primit darepoetin alfa la două săptămâni, iar cei care primeau rHuEPO de2 sau 3 ori /săptămână, au continuat cu darbepoetin alfa administrat săptămânal. Dozele de rHuEPO şi darepoetin alfa au fost titrate astfel încât pacienţii să menţină, pentru 52 săptămâni, un nivel de hemoglobină apropiat de nivelul de plecare al fiecărui pacient. Obiectivul primar l-a constituit urmărirea modificării valorii hemoglobinei pe parcursul perioadei de evaluare între săptămânile 25 şi 32 de tratament. În medie, modificările hemoglobinei pe parcursul perioadei de evaluare au fost similare pentru grupul tratat cu rHuEPO şi cel tratat cu darbepoetin alfa, diferenţa înrte cele două tipuri de tratamente a fost de 0,03g/dl. Aceasta nu a fost statistic semnificativ şi nici nu s-au remarcat diferenţe clinice relevante, în ciuda reducerii frecvenţei de administrare a darbepoetin alfa. La sfârşitul perioadei de evaluare ł 95% din pacienţi aveau nivelul hemoglobinei menţinut la parametrii optimi cu tratament cu darbepoetin alfa (în doză săptămânală sau la două saptămâni) sau rHuEPO (în doză săptămânală, de două sau trei ori pe săptămână).Profilul de siguranţă a fost similar pentru rHuEPO şi darbepoetin alfa, nu s-au semnalat anticorpi în cadrul nici unuia dintre tratamente. Prin urmare, darbepo3etin alfa este efficient în menţinerea valorilor normale ale hemoglobinei la pacinetul cu anemie renală, iar dozele pot fi spaţiate la interval de una sau două săptămâni. (Vanrenterghem Y., Barany P., Mann J.F., Kerr P.G., Wilson J., Baker N.F., Gray S.J., Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients, *Kidney Int*, 2002, 62 (6), 2167-2175).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ FAMILIALĂ

Aurica Rugină[1], Stela Goţia[1], Evelina Moraru[1], Tania Rusu[1], Alina Murgu[1], G. Aprodu[2], Gabriela Coman[3], Doina Georgescu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica de Chirurgie pediatrică
3 Spitalul Clinic de Copii "Sf. Maria" Iaşi

THE FAMILIAL CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE (Abstract) : Chronic granulomatous disease is a rare inherited immunodeficiency disorder characterized by recurrent, often life-threatening bacterial and fungal infections and granulomas in multiple organs. We present a 12 year old boy with skin, eye, liver and lung recurrent bacterial infections that had determined the difficulties in establishing his antibiotic therapy. His brother has similar symptoms. The Nitroblaunt tetrazolium test (NBT) was 0% for the boy, 4% for his brother and 50% for his mother. Trimethoprim - sulphamethoxazole and itraconazole prophylaxis in the management of disease has reduced the frequency of bacterial and fungal infections. Key words : CONGENITAL IMMUNODEFICIENCY, CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE, RECURRENT INFECTIONS

Boala granulomatoasă cronică este un defect genetic în care este afectată activitatea enzimei nicotinamid-adenin-dinucleotidfosfat-oxidaza (NADPH-oxidaza) în fagocite. NADPH-oxidaza catalizează generarea ionului O_2^- (activarea respiratorie), care este esenţială pentru distrugerea bacteriilor producătoare de catalază (1). Această imunodeficienţă congenitală a neutrofilelor (PMN) necesită diferenţiere de alte imunodeficienţe congenitale (ale imunităţii umorale, mediate celular, sindromul Nezelhof, sindromul Job, alte deficite calitative ale PMN, deficienţe ale metabolismului oxidativ) şi de imunodeficienţa dobândită prin infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)(2).

PREZENTAREA CAZULUI CLINIC

Bolnavul P.B., în vârstă de 12 ani, elev, se internează în luna noiembrie 2001 în Clinica II Pediatrie Iaşi pentru : febră de tip septic, tuse productivă, scădere ponderală importantă (4kg în 3 luni), transpiraţii profuze, inapetenţă, secreţie purulentă la nivelul plăgii operatorii din hipocondrul drept.

Antecedente familiale : tatăl în vârstă de 52 de ani, sănătos, mama în vârstă de 50 de ani cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, un frate în vârstă de 25 ani cu infecţii cutanate şi oculare recurente cu stafilococ, operat în anul 1998 de abces hepatic cu două recăderi şi un frate sănătos.

Antecedente personale patologice : numeroase infecţii respiratorii în perioada de copil mic, iar din anul 1996 prezintă blefaroconjunctivită purulentă, otită medie supurată, stafilococie cutanată recidivantă, pentru care a fost spitalizat şi tratat cu numeroase antibiotice. În anul 1999 este internat cu sindrom febril prelungit, diagnosticat cu abces hepatic şi septicemie cu stafilococ coagulazo-pozitiv. A primit antibioticoterapie ţintită, după antibiogramă şi s-a practicat cura chirurgicală a abcesului hepatic. În luna mai 2001, abcesul hepatic recidivează, se reintervine chirurgical, dar postoperator persistă drenajul spontan al secreţiilor purulente la nivelul plăgii operatorii, reapare febra de tip septic şi este transferat în Clinica II Pediatrie Iaşi.

La examenul fizic bolnavul prezenta febră de tip septic, hipotrofie ponderală (fig. 1), stare generală mediocră, foliculită cutanată, blefaroconjunctivită purulentă (fig. 2), paloare teroasă, subicter scleral, cicatrice postoperatorie la nivelul hipocondrului drept, transversală, de 12 cm, parţial epitelizată, prin care drenau secreţii purulente (fig. 3). De asemenea, prezenta cianoză perioronazală şi a unghiilor, tuse productivă, polipnee (40 respiraţii/min.), transpiraţii profuze, dispnee mixtă, raluri subcrepitante şi crepitante pe ambele arii pulmonare, cu murmur vezicular diminuat la baze. Timpul de recolorare unghealǎ sub 3 sec., tahicardie (98 bătăi/min.), extremităţi reci, umede.

Investigaţiile biologice şi paraclinice au pus în evidenţă: anemie hipocromă microcitară, sindrom infecţios şi inflamator sever (globule albe $43200/mm^3$, cu formula leucocitară: PMN=66%, L=26%, M=2%, E=1%, metamielocite 5%; VSH=130 mm/1h, Fibrinogen=10.31 g%0), funcţiile hepatică, pancreatică şi renală normale. Coprocultura, bilicultura, urocultura au fost negative.

Hemocultura, cultura din pustulele cutanate şi din puroiul plăgii postoperatorii au fost pozitive, izolându-se stafilococ coagulazo-pozitiv, sensibil la vancomicină. Prezenţa hiperproteinemiei (82 g%0) şi a hipergamaglobulinemiei (29,8%) cu IgG= 2050 mg%, IgA= 450 mg% şi IgM= 190 mg% a impus determinarea anticorpilor antiHIV, care au fost absenţi, precum şi a anticorpilor anti virus hepatitic C şi B, care au fost negativi.

Radiografia toracică a evidenţiat o opacitate de intensitate mare, omogenă care ocupa jumătatea inferioară a hemitoracelui drept, cu limita superioară orizontală; reacţie lichidiană minimă costomarginală dreaptă; hemidiafragmul drept ascensionat. Opacitatea descrisă se proiecta atât anterior cât şi posterior şi prin ea se vizualiza o opacitate lichidiană în scizura oblică dreaptă.

Echografia hepatică a descris prezenţa unei hepatomegalii moderate şi în lobul hepatic drept, în segmentul VII-VIII o formaţiune hipoechogenă, neomogenă, cu zone transonice în interior, difuz delimitate, cu contur neregulat, de 99/74 mm.

Medulograma arată granulopoeză hiperplazică, eficientă maturativ, cu eozinofilie marcată (40%), eritropoeză fără inhibiţie de maturaţie, megacariopoeză plachetogenă, uşoară plasmocitoză secretorie şi imunoblaşti.

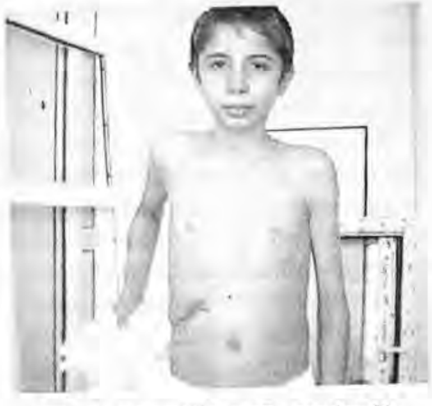


Fig.1. P.B. - Hipotrofia ponderală

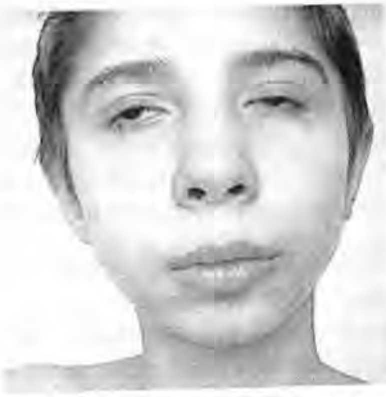


Fig.2. P.B. - Blefaroconjunctivită

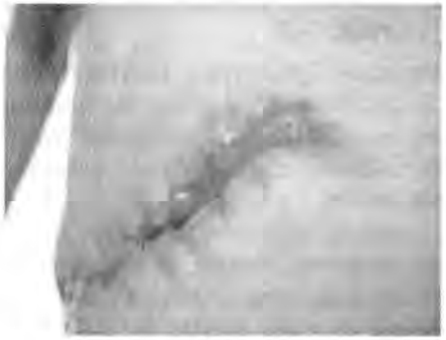


Fig. 3 P.B. – Cicatrice post operatorie

Imunofluorescenţa pentru chist hidatic a fost negativă.

Echocardiografia a fost normală.

Testul NBT a fost patologic la două determinări succesive, respectiv 0% şi 4% faţă de martor- 80%. Testul NBT la fratele pacientului a fost 4% faţă de martor- 94% şi la mama acestuia 50%, faţă de martor - 82%.

Evoluţia sub tratament cu vancomicină 40mg/kg corp/zi 21 zile a determinat vindecarea pulmonară, cutanată, oculară şi cicatrizarea plăgii din hipocondrul drept. Sub profilaxie cu Biseptol şi Itraconazol foliculita cutanată şi secreţia purulentă la nivelul plăgii abdominale au recidivat.

DISCUŢII

Diagnosticul pozitiv de boală granulomatoasă cronică familială la cazul clinic prezentat a fost confirmat de testul NBT scăzut la pacient şi la fratele acestuia. Nu am realizat o evaluare cantitativă a generării de superoxid în PMN, neavând la dispoziţie metoda spectrofotometrică şi testele de chemoluminescenţă leucocitară.

Boala granulomatoasă cronică este o imunodeficienţă congenitală caracterizată prin infecţii recurente, bacteriene şi fungice cu prognostic vital rezervat (3). Ea apare datorită unei mutaţii a uneia din cele 4 gene -$qp91^{phox}$, $p47^{phox}$, $p67^{phox}$ şi $p22^{phox}$, care codifică cele 2 subunităţi de membrană ale citocromului b-de 91şi 22kda şi cei 2 factori citosolici- de 67 şi 47kda ai complexului NADPH-oxidazei din fagocit (2,4). Prezenţa mutaţiei genei $qp9^{phox}$ impune cercetarea mamei purtătoare, transmitera genetică fiind X-linkată (tab. I) (9), probabilă la cazul prezentat.

Boala granulomatoasă cronică impune tratamentul susţinut al infecţiilor bacteriene cu antibiotice, antimicotice şi intervenţii chirurgicale. Când infecţiile nu pot fi stăpânite cu antibiotice, poate fi utilă transfuzia

TABEL I

Metabolismul oxidativ leucocitar şi modul de transmitere ereditară a defectului molecular în boala granulomatoasă cronică

Transmitere ereditară	Frecvenţă	Citocrom b	Defect molecular
X-linkată	50 - 55%	ABSENT	Afectarea expresiei subunităţii 91kda
	5%	PREZENT	Funcţia citocromului b deficitară
Autosomal recesivă	30 - 35%	PREZENT	Factorul citosolic 47kda absent
	5%	PREZENT	Factorul citosolic 67kda absent
	5%	ABSENT	Afectarea expresiei subunităţii 22kda

de scurtă durată cu concentrate leucocitare. Profilaxia cu biseptol 10mg/kg/zi şi itraconazol 5mg/kg/zi, pare să reducă numărul recidivelor (5,6). Profilaxia standard recomandă şi interferon gamma (3,7), terapie ce nu a fost aplicată la caz. Transplantul de măduvă osoasă şi transplantul de celule stem medulare pot fi utilizate, ca ultimă resursă terapeutică, având un risc crescut de complicaţii şi deces (8). O metodă mai promiţătoare o reprezintă transplantul de celule stem medulare allogenice, fără ablaţia măduvei receptorului (2).

CONCLUZII

Infecţiile bacteriene şi fungice recurente şi cu localizări granulomatoase multiorganice impun cercetarea imunodeficienţelor congenitale şi mai ales boala granulomatoasă cronică.

Prognosticul acestei boli este rezervat, dar protocoalele recente de profilaxie a infecţiilor bacteriene şi micotice au crescut speranţa de viată acestor bolnavi. Principalul agent etiologic al infecţiilor letale este Aspergillus, supravieţuirea după o infecţie cu această etiologie fiind în jur de 50%.

BIBLIOGRAFIE

1. Vowells S.J., Fleisher T.A., Sekhsaria S., Alling D.W., Maguire T.E., Malech T.E., Malech H.L., Genotype - dependent variability in flow cytometric evaluation of reduced nicotineamide adenine dinucleotide phosphtate oxidase function in patients with chronic granulomatous disease, *J Pediatr*, 1996, 128, 104-107.
2. Horwitz M.E., Barrett A.J., Brown M.R., Carter C.S. et al., Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and T-cell depleted hemapoietic allograft, *N Engl J Med*, 2001, 344, 881-8.
3. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Groupe, A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease, *N Engl J Med*, 1991, 324, 509-516.
4. Klempner M.S., Malech H.L., Phagocytes: normal and abnormal neutrophil host defenses, in: Infectious disease, 2nd ed., Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blocklow N.R. eds., Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998, 41-66.
5. Margolis D.M., Melnic D.A., Alling D.W., Gallin J.I., Trimethoprim - sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease, *J Infect Dis*, 1990, 162, 723-726.
6. Weening R.S., Kabel P., Pijman P., Roos D., Continous therapy with sulfamethaxazole-trimethoprim in patients with chronic granulamatous disease, *J Pediatr*, 1983, 103, 127-130.
7. Ozsahin H., von Planta M., Muller I. et al, Successful treatment of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease by bone marrow transplantation, granulocyte colony - stimulating factor - mobilized graulocytes, and liposomal amphotericin B, *Blood*, 1998, 92, 2719-2724.
8. Kamaņi N., August C.S., Campbell D.E., Hassan N.F., Douglas S.D., Marrow transplantation in chronic granulomatous disease: an update, with 6-year follow up, *J Pediatr*, 1988, 113, 697-700.
9. Arion C., Dinu B., Patologia leucocitelor, in: *Pediatrie-Tratat*, ed. I, Ciofu E. eds., Ed. Medicală, Bucureşti, 2001, 830-832.

REVENIREA LA PRINCIPII CLASICE ÎN COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ

D. Vintilă, C.N. Neacşu, R. Moldovanu, E. Târcoveanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi

THE RETURN TO CLASSIC PRINCIPLES IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY (Abstract): The biliary injuries during laparoscopic cholecystectomy involves misidentification of the common bile duct as the cystic duct. AIM: To determine if the method of cholecystectomy might be a contributing factor in this injuries. The operative notes of twenty-one patients with injury to the common bile duct were studied (0,6% from 3586 laparoscopic cholecystectomies.performed between 1993 and march 2001). RESULTS: The acute and severe chronic inflammation was the main patient variable associated with injury. In all the cases, the first step was the clipping followed by the dividing of the cystic duct. Some operative notes contained a statement indicating that the surgeon believed that the "cystic" duct (actually the common bile duct) was emanating from the infundibulum of the gallblader and that was the rationale for identification of the cystic duct. In no case was the triangle of Calot completely dissected before the injury. CONCLUSIONS: The cystic duct may be hidden in some patients having laparoscopic cholecystectomy, especially in the presence of inflammation. This may lead to the deceptive appearance of a false infundibulum that misleads the surgeon into identifying the common duct as the cystic duct. Biliary injury is more likely when the cystic duct identification is made by relying solely on the appearance of the junction of the cystic duct with the infundibulum of the gallblader, and this technique should be abandoned. **Key words**: BILIARY INJURY

Leziunea biliară survenită în cursul colecistectomiei laparoscopice (CL) rămâne încă o importantă cauză de morbiditate. Deşi este în scădere, rata leziunilor biliare din CL o depăşeşte pe cea din abordul clasic (1,3,11). De regulă leziunea biliară survine când calea biliară principală (CBP) este confundată cu canalul cistic (CC) (5). Gradul severităţii leziunii este variabil, de la simpla clipare, până la excizia unei părţi mai mari sau mai mici din arborele biliar extrahepatic ce necesită ulterior operaţii ample de reconstrucţie mergând până la rezecţie sau transplant hepatic (8,10,15).

Problema confuziei dintre CBP şi CC în cazul abordului laparoscopic este recunoscută şi larg dezbătută în literatură (1,3,11, 12,16).

Au fost identificaţi o serie de factori favorizanţi precum direcţia în care se exercită tracţiunea pe vezicula biliară (VB) (2,7) şi aderenţele pericolecistice (4). Cei mai mulţi chirurgi sunt extrem de atenţi în astfel de situaţii dar leziunea CBP continuă să apară cu o frecvenţă deranjantă (11). Deoarece chirurgi cu mare experienţă operatorie au avut accidente biliare, probabil că există un defect de tehnică asociat în principal cu vederea bidimensională pe care o presupune abordul laparoscopic.

Sunt descrise în literatură două metode de identificare a CC în CL. Prima este reprezentată de "vederea critică de siguranţă" ("critical view of safety") descrisă pentru prima dată în 1995 (12). Aceasta constă în disecţia completă a triunghiului Calot şi disecţia infundibulului VB din patul hepatic. Argumentul anatomic pentru identificarea pediculului VB este faptul că există două şi numai două structuri ce intră în VB atunci când aceasta este fixată de ficat doar în partea superioară (cu bolnavul în poziţie operatorie) (12,13) (fig. 1).

A doua şi cea mai veche metodă este tehnica "infundibulară" sau "infundibulo-cistică", în care CC este izolat prin deperitonizarea anterioară şi posterioară a triunghiului Calot şi tracţiunea către VB. Argumentul anatomic al acestei tehnici este faptul că cisticul continuă infundibulul VB. Practic această metodă este cel mai des întâlnită în textele ce descriu tehnica colecistectomiei laparoscopice.

Scopul acestui studiu este de a determina dacă tehnica colecistectomiei este un factor favorizant al leziunilor de CBP.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgie Iaşi, între martie 1993 şi martie 2001 s-au practicat 3586 colecistectomii laparoscopice. S-a reintervenit pentru leziuni biliare consecutive CL la 21 pacienţi (0,6%), din care două cazuri provenite din alte servicii. Nu am inclus în studiu pacienţii cu leziuni biliare după colecistectomii clasice. Am examinat protocoalele operatorii pentru a identifica variabilele anatomo-patologice şi de tehnică ce ar fi putut conduce la leziuni. Menţionăm că pentru o parte din cazuri am beneficiat şi de existenţa unor formulare speciale completate punctual cu toate datele intraoperatorii. Variabilele morfopatologice identificate au fost: prezenţa sau absenţa colecistitei acute, colecistita sclero-atrofică, peretele îngroşat, hidropsul vezicular, calcul inclavat în infundibul, aderenţele pericolecistice, anatomia anormală şi obezitatea. Ca variabilele de tehnică am urmărit în special dacă cisticul a fost clipat şi secţionat înainte sau după disecţia completă a triunghiului Calot. De asemenea, am urmărit dacă hemoragia intraoperatorie a fost un factor favorizant al producerii leziunii.

REZULTATE

Caracteristicile pacienţilor şi tipul leziunilor

Am întâlnit 18 femei şi doar trei bărbaţi cu leziuni biliare după CL, cu vârsta medie de 47 de ani (extreme 33 şi 89 de ani), ce au fost operaţi în Clinica noastră între 1993 şi 2001. Leziunile le-am grupat după clasificarea Strasberg (9) (fig. 2) astfel: Tip A - 10 pacienţi; Tip B - 0; Tip C - 1 caz; Tip D - 8 cazuri; Tip E - 2 cazuri (pacienţii cu leziuni tip E au fost operaţi iniţial în alte servicii).

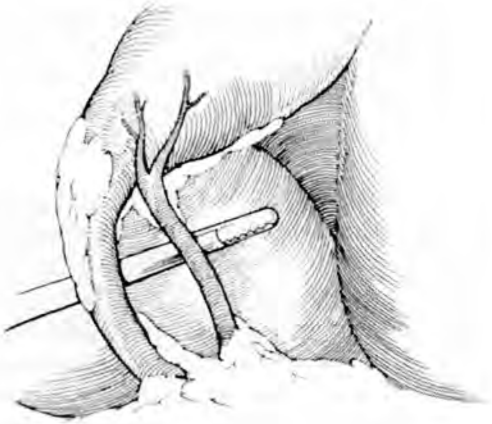


Fig. 1. "Vederea critică de siguranţă". Triunghiul Calot este eliberat în totalitate de toate ţesuturile exceptând canalul cistic şi artera cistică cu eliberarea infundibulului din patul hepatic (după 14)

Ne-am concentrat asupra celor cu leziuni tip D şi E (10 pacienţi) în cinci cazuri accidentul (tip D) fiind descoperit intraoperator şi rezolvat imediat, cu evoluţie foarte bună. Ceilalţi trei pacienţi cu leziuni tip D au prezentat coleperitoneu imediat postoperator, iar cei cu leziuni tip E au avut subtipurile E2 (secţiune completă de CBP cu distanţa dintre convergenţă şi secţiune < 2 cm) şi E5.

Protocoalele operatorii

Am întâlnit o mare variabilitate în privinţa minuţiozităţii protocoalelor operatorii. Am împărţit protocoalele operatorii în trei categorii: informative, parţial informative şi neinformative. Cinci protocoale au fost informative, conţinând date atât asupra variabilelor anatomo-patologice, cât şi a celor operatorii oferind o imagine clară despre măsurile de precauţie luate. Menţionăm că acestea sunt chiar protocoalele celor cu leziuni tip D depistate intraoperator. Trei protocoale au fost parţial informative deoarece conţineau date doar asupra variabilelor lezionale, fără a le preciza şi pe cele chirurgicale. De altfel în acestea şi în celelalte două neinformative, am întâlnit invariabil doar formularea: "disecţia şi cliparea cisticului şi arterei cistice". Documentele informative au o mărime de circa 27-38 de rânduri de text, pe când celelalte au în medie 9-11 rânduri.

Variabilele anatomo-patologice

Din tabelul I reiese că inflamaţia acută sau cronică a fost prezentă *în toate cazurile*. Foarte importante sunt asocierile lezionale care au determinat dificultăţi majore la prinderea şi tracţiuneaVB, precum şi la disecţia acesteia.

Variabilele operatorii

După cum am menţionat anterior, acestea le-am găsit doar în cinci protocoale informative. Elementul comun al acestora este disecţia iniţială a infundibulului urmată de cliparea şi secţionarea aşa-zisului CC. Atitudinea faţă de artera cistică este descrisă

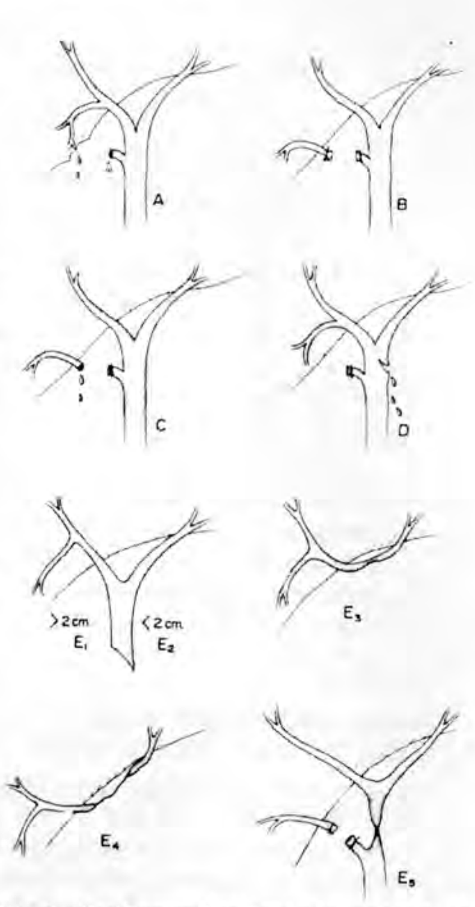


Fig. 2. Clasificarea Strasberg a leziunilor de căi biliare în CL, cu leziunile de tip E subîmpărţite după clasificarea Bismuth (12)

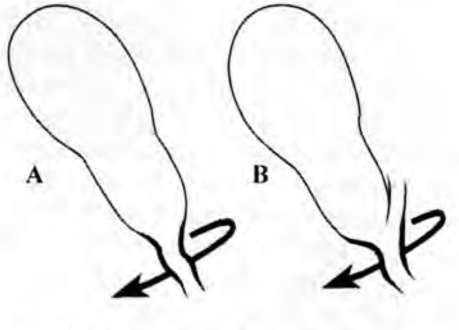


Fig. 3. Capcana "falsului infundibul" şi a "cisticului ascuns" în tehnica infundubulară a CL. A) Chirurgul vede un canal ce pare a fi cisticul şi îl disecă întâi pe acesta; B) Situaţia anatomică reală (adaptat după 14)

TABEL I

Variabilele anatomo-patologice la opt pacienţi cu leziuni de CBP (pătratele negre indică care variabile au fost prezente)

Colecistita acută	Colecist sclero-atrofic	VB cu perete gros	Colecist hidropic	Calcul în infundibul	Aderenţe perivezicale	VB încastrată în ficat
■	□	■	□	□	■	■
■	□	□	■	■	□	□
■	□	■	□	□	■	□
■	□	■	■	■	□	□
■	□	□	■	■	□	■
□	■	■	□	□	■	□
□	■	■	□	■	■	■
□	■	□	□	□	■	□

după secţiunea "canalului cistic". Din fericire, accidentul a fost sesizat imediat intraoperator prin apariţia biliragiei ce a impus conversia. Colangiografia transcistică intraoperatorie nu s-a efectuat în nici un caz.

DISCUŢII

Tehnica infundibulară a colecistectomiei laparoscopice şi leziunile biliare

Deşi lotul este mic, faptul că s-a produs o confuzie între CBP şi CC este probat în cinci din cele 10 cazuri cu leziuni tip D şi E (50%). Deoarece experienţa chirurgicală a operatorilor este incontestabilă se ridică întrebarea: "Cum a fost posibil?" Răspunsul ar fi existenţa unei "fisuri" în aşa-numita "vizibilitate perfectă" oferită de abordul laparoscopic. În colecistectomia clasică, disecţia minuţioasă a pediculului colecistic cu identificarea şi ligatura ţintită a elementului vizat, este practic un gest reflex pentru chirurg. Tehnica infundibulară a CL predispune însă la capcane chiar dacă se vizualizează cele mai mici detalii. În fig. 3 este prezentată schematic această capcană. În fig. 3A observăm că infundibulul se continuă cu o structură canalară, argument suficient în opinia celor mai mulţi chirurgi că aceasta este cisticul. Dar, dintr-un alt unghi, situaţia reală poate fi cu totul alta şi anume existenţa unui cistic foarte scurt şi dilatat ce crează impresia unui fals infundibul. Deşi rară, această variantă anatomică este posibilă, mai ales dacă există şi alte leziuni anatomo-patologice asociate. O disecţie minuţioasă a triunghiului Calot ("vederea critică de siguranţă"), similară practic celei pe care o practicăm de regulă în colecistectomiile clasice, ar face imposibilă alunecarea într-o astfel de capcană.

Cisticul ascuns – rolul inflamaţiei şi al altor factori

Existenţa şi a altor condiţii locale pe lângă "cisticul ascuns" creşte şi mai mult riscul leziunilor CBP. Dintre toate, inflamaţia acută este cea mai importantă, deoarece aceasta tinde să mascheze CC. De asemenea, imposibilitatea prinderii eficiente a VB din cauza peretelui gros predispune la accidente. Alţi factori ce pot ascunde poziţia cisticului sunt: calculii voluminoşi inclavaţi în infundibul, aderenţele periveziculare, cisticul foarte scurt sau absent (de exemplu în sindromul Mirizzi) (4).

Rolul colangiografiei intraoperatorii

Efectuarea de rutină a colangiografiei transcistice reduce incidenţa leziunilor biliare după cum arată un studiu recent efectuat de o echipă australiană (6). În seria noastră colangiografia nu a fost efectuată. Pentru o interpretare corectă este necesară vizualizarea întregului arbore biliar extrahepatic, deoarece există riscul cateterizării accidentale a CBP secţionate, caz în care se vizualizează doar porţiunea inferioară a acesteia, iar biliragia ce apare poate fi eronat considerată ca exteriorizată pe lângă cateter.

CONCLUZII

Considerăm cel puţin utilă, dacă nu necesară, utilizarea "vederii critice de siguranţă" în CL, ca fiind singura metodă ce previne accidentele biliare în colecistectomiile dificile, deşi presupune o oarecare creştere a timpului intervenţiei. De asemenea, în situaţiile dubioase, optăm pentru asocierea acestei abordări "clasice" a pediculului colecistic cu colangiografia transcistică.

BIBLIOGRAFIE

1. Adamsen S., Hansen O.H., Funch-Jensen P. et al., Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy : a prospective nationwide series, *J Am Coll Surg*, 1997, 184, 571-578.
2. Asbun H.J., Rossi R.L., Lowell J.A., Munson J.L., Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy : mechanism of injury, prevention, and management, *World J Surg*, 1993, 12, 47-53.
3. Bernard H.R., Laparoscopic cholecystectomy : the New York experience, *J Laparoendosc Surg*, 1993, 3, 371-374.
4. Brunt L.M., Soper N.J., Laparoscopic cholecystectomy ; early results and complications, *Compl Surg*, 1993, 12, 47-53.
5. Davidoff A.M., Pappas T.N., Murray E.A. et al., Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy, *Ann Surg*, 1992, 215, 196-202.
6. Fletcher D.R., Hobbs M.S., Tan P. et al., Complications of cholecystectomy : risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography : a population-based study, *Ann Surg*, 1999, 229, 449-457.
7. Hunter J.G., Avoidance of bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy, *Am J Surg*, 1991, 162, 71-76.
8. Lillemoe K.D., Martin S.A., Cameron J.L. et al., Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Follow-up after combined surgical and radiologic management, *Ann Surg*, 1997, 225, 459-468.
9. Meyers W.C., Peterseim D.S., Pappas T. et al., Low insertion of hepatic segmental duct VII-VIII is an important cause of major biliary injury or misdiagnosis, *Am J Surg*, 1996, 171, 187-191.
10. Murt M.M., Gigot J.F., Nagorney D.M. et al., Long-term results of biliary reconstruction after laparoscopic bile duct injuries, *Arch Surg*, 1999, 2, 458-462.
11. Russell J.C., Walsh S.J., Mattie A.S., Lynch J.T., Bile duct injuries, 1989-1993. A statewide experience. Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry, *Arch Surg*, 1996, 131, 382-388.
12. Strasberg S.M., Hertl M., Soper N.J., An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy, *J Am Coll Surg*, 1995, 180, 101-125.
13. Strasberg S.M., Laparoscopic cholecystectomy, in: *Current surgical therapy*, 6-th ed., eds. Cameron J.L., Ed. Mosby, Baltimore, 1998, 1164-1169.
14. Strasberg S.M. et al., The "hidden cystic duct" syndrome and the infundibular technique of laparoscopic cholecystectomy - the danger of the false infundibulum, *Am J Coll Surg*, 2000, 191, 661-667.
15. Walsh R.M., Henderson J.M., Vogt D.P. et al., Trends in bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomy, *J Gastrointest Surg*,1998, 2, 458-462.
16. ***, A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomy. The Southern Surgeons Club, *N Engl J Med*, 1991, 324, 1073-1078.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

ASPECTE MODERNE ALE TEHNICII DE AMBALARE A MACHETEI COMPONENTEI METALICE A APARATELOR GNATOPROTETICE CONJUNCTE METALO-CERAMICE

Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

MODERN ASPECTS IN INVESTMENT TECHNIQUE OF THE WAX PATTERN OF THE METALO-CERAMIC BRIDGES (Abstract): In the dental technology of metalo-ceramic bridges realisation, the wax pattern investment represents an important step that assures the high quality of the metalic framework. The aim of our study was represented by the evaluation of the practical posibilities of enhancing the characteristics of the metalic frameworks of the metalo-ceramic bridges by changing the conditions of the investment stage.Thermofix 2000 method makes possible a tridimensional expansion, by removing the muffle, so, we'll get a very accurate mold inside of which the dental alloy will be casted.These technique is coresponding to the ergonomic principle and it has also another important advantage : it doesn't use anymore the azbestos foil, that it doesn't have a very good biocompatibility. **Key words** : CASTING, THERMOFIX 2000, THERMOFIX RING.

În cadrul tehnologiei de realizare a oricărui aparat gnatoprotetic conjunct metalo-ceramic, ambalarea machetei componentei metalice constituie o etapă esenţială care contribuie, în final, la obţinerea unei infrastructuri metalice de mare precizie (1).

Prin învelirea machetei componentei metalice într-un material refractar (masă de ambalat specifică aliajului din care se va realiza viitoarea componentă metalică) şi, ulterior, prin eliminarea cerii machetei, se obţine un tipar în interiorul căruia se va turna aliajul topit (3).

În general, operaţia de ambalare se realizează prin parcurgerea a 2 etape:

pregătirea machetei în vederea ambalării, care, indiferent de tehnica utilizată: clasică sau modernă (Haereus), presupune parcurgerea a cinci sub-etape:

- realizarea machetei canalelor de turnare a aliajului;
- realizarea machetei rezervorului de aliaj topit;
- realizarea machetei canalelor de evacuare a gazelor;
- detensionarea machetei;
- degresarea machetei.

ambalarea propriu-zisă a machetei- care se poate realiza:

- clasic - în 2 timpi, cu 2 tipuri de masă de ambalat (masă de ambalat specifică şi masă de ambalat nespecifică);
- modern - într-un timp, cu un singur tip de masă de ambalat (masă de ambalat specifică).

Până în prezent, în tehnica clasică de ambalare, se utiliza un conformator cilindric metalic, ai cărui pereţi erau căptuşiţi cu azbest, şi care era prevăzut cu un capac de formă conică, cu caneluri concentrice de 5 mm şi cu o profunzime de 2 mm (7).

În studiul întreprins am urmărit evaluarea posibilităţilor practice de optimizare a calităţilor infrastructurii metalice a aparatelor gnatoprotetice metalo-ceramice prin modificarea parametrilor tehnologici ai etapei de ambalare.

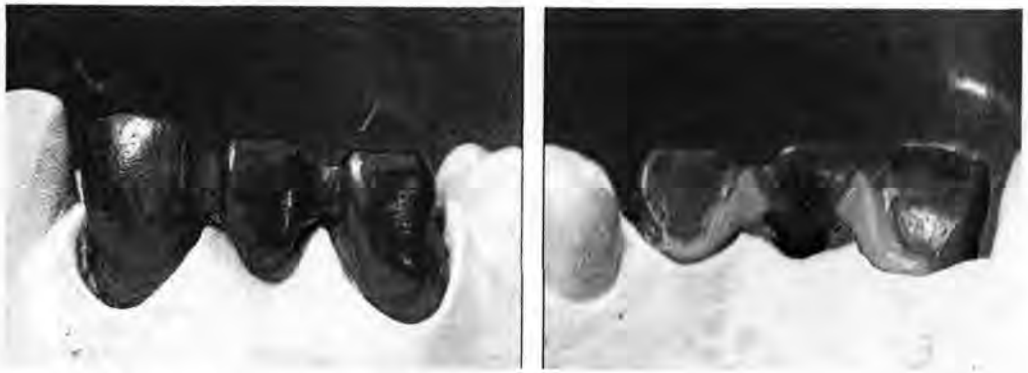


Fig. 1. Aspectul machetei scheletului metalic al aparatului gnatoprotetic

MATERIAL ŞI METODĂ

Pe modelele de lucru cu bonturi mobilizabile montate în articulator şi izolate în prealabil, au fost realizate machetele infrastructurii metalice a patru aparate gnatoprotetice conjuncte frontale folosind metoda elementelor prefabricate (4). Infrastructurile metalice au fost realizate din aliaje de Nichel-Crom-Molibden - *Remanium C.S. de la firma Dentaurum* (2,6).

Fiecare machetă a corespuns unui aparat gnatoprotetic format din două elemente de agregare şi un corp de punte care a reprodus morfologia intermediarului înlocuit (fig. 1).

Machetele au fost pregătite în vederea ambalării conform tehnologiei Haereus (4).

Ambalarea propriu-zisă a fost realizată printr-o tehnică de actualitate: THERMOFIX 2000 a firmei DFS-GmbH (8).

Materialele şi instrumentarul utilizat au corespuns normelor ISO 9002.

Setul Thermofix 2000 utilizat a cuprins:

- cilindrul conformator format din: folia de fixare prevăzută cu indicator de temperatură şi capacul cilindrului.
- spray izolator Koni-Sep pe bază de aerosoli cu densitate crescută, cu excelentă capacitate de fluaj;
- machetele tijelor de turnare din ceară preconformate.

Dimensiunea machetelor canalelor de turnare şi cea a conului de turnare a fost aleasă în concordanţă cu parametrii fizico-mecanici ai aliajului utilizat.

Tehnica de lucru a presupus parcurgerea mai multor etape într-o anumită succesiune.

Iniţial s-a realizat conformarea cilindrului de turnare prin aplicarea foliei termorezistente într-un dispozitiv de fixare şi izolarea foliei cu spray-ul Koni-Sep (fig. 2).

A urmat aplicarea capacului conformatorului şi solidarizarea marginilor conformatorului în poziţia corespunzătoare dimensiunii acestuia.

Macheta a fost pregatită prin: aplicarea machetelor tijelor de turnare cu macheta rezervorului de aliaj topit, detensionare, degresare.

Aceasta a fost apoi fixată la nivelul vârfului conului de turnare de pe capacul cilindrului. În interiorul conformatorului de ambalare, macheta a fost astfel aşezată încât să ocupe o poziţie periferică, iar rezervorul de aliaj fluid, una centrală (fig. 3) (5,7).

Prepararea masei de ambalat a fost realizată prin amestecul pulberii cu lichidul, la

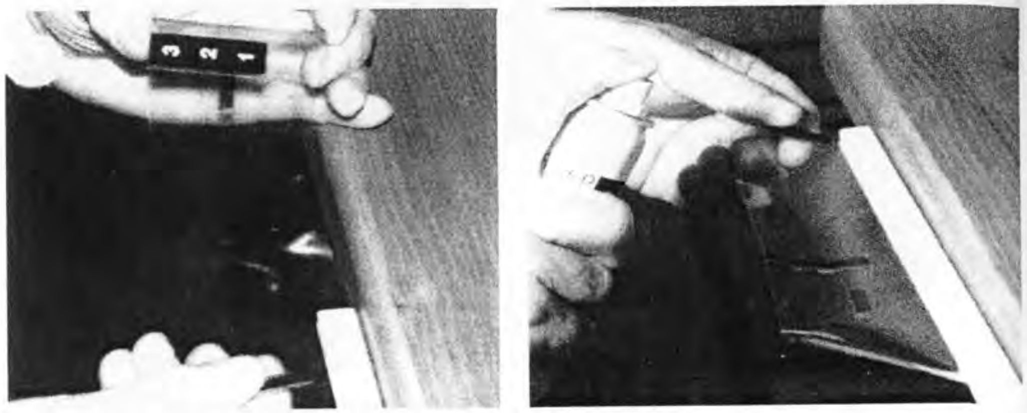


Fig. 2. Aplicarea foliei în dispozitivul de fixare şi izolarea ei cu spray Koni-Sep

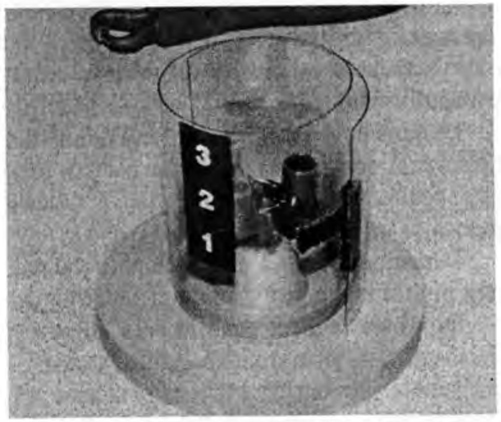


Fig. 3. Fixarea machetei pregătite în prealabil în interiorul conformatorului

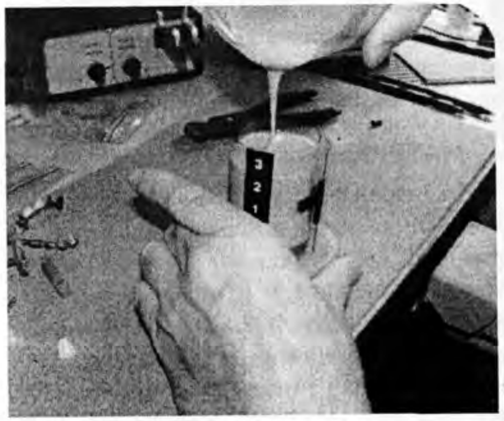


Fig. 4. Introducerea pastei de masă de ambalat în interiorul conformatorului

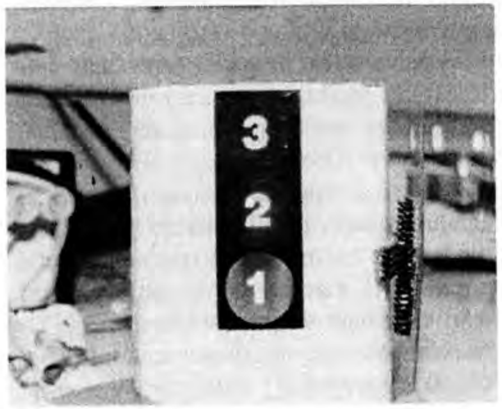


Fig. 5. Conformatorul pregătit pentru expansiunea termică

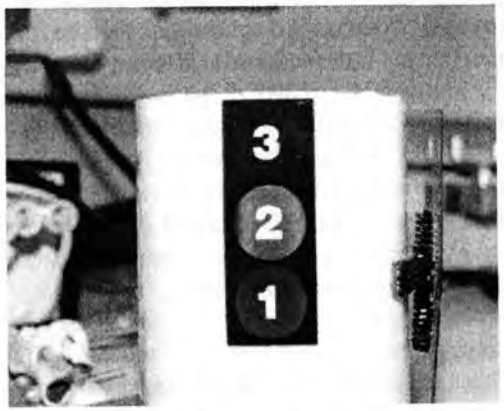


Fig. 6. Debutul procesului de expansiune

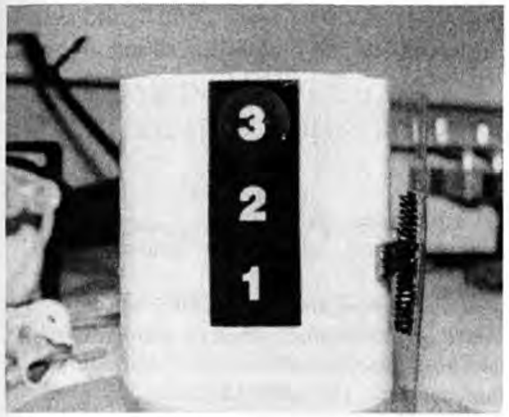


Fig. 7. Marcajul temperaturii corespunzătoare îndepărtării foliei termorezistente

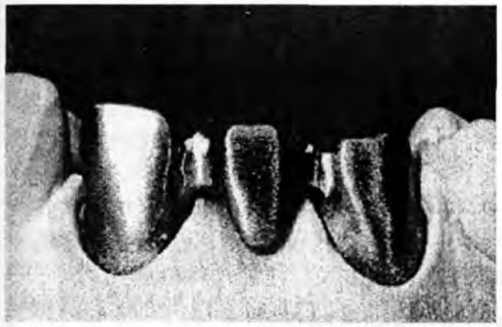


Fig. 9. Aspectul infrastructurii metalice turnate

vacuum malaxor, conform indicaţiilor firmei producătoare.

Prin vibrare continuă s-a realizat introducerea pastei de masă de ambalat în conformatorul de ambalare (fig. 4).

După aproximativ 2 minute se produce creşterea temperaturii fapt indicat de cifra 1 de la nivelul grilei indicatoare (fig. 5), după care începe procesul de dilatare termică (fig. 6).

Atunci cînd cifra 3 a grilei indicatoare se colorează în albastru (fig. 7), se îndepărtează cilindrul conformator, mufla fiind liberă pentru expansiune (fig. 8).

Creşterea temperaturii însoţită de expansiune favorizează eliminarea cerii fără utilizarea presiunii.

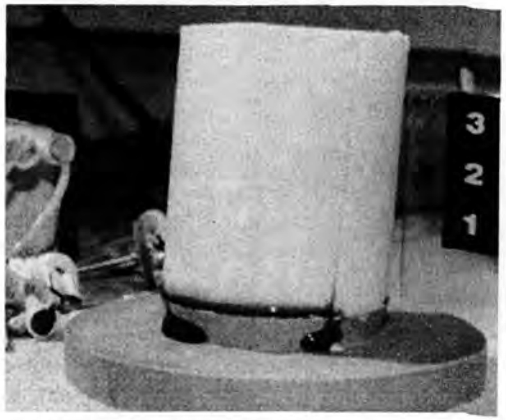


Fig. 8. Mufla pregătită pentru expansiunea liberă

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Realizarea infrastructurii metalice a oricărui aparat gnatoprotetic conjunct mixt, metalo-ceramic, presupune modelarea unei machete a viitoarei construcţii care ulterior va fi supusă operaţiei de ambalare.

Datele experimentale demonstrează că prin ambalarea machetei componentei metalice a aparatelor gnatoprotetice conjuncte mixte metalo-ceramice prin metoda Thermofix 2000 şi, ulterior, prin eliminarea cerii machetei se crează premizele obţinerii unui tipar de o mare fidelitate în care se va introduce aliajul necesar obţinerii infrastructurii metalice (fig. 9).

CONCLUZII

Spre deosebire de tehnica clasică, tehnica Thermofix 2000 permite o expansiune tridimensională prin îndepărtarea muflei, favorizând obţinerea unui tipar de o mare fidelitate, ceea ce va asigura premizele realizării unei piese protetice metalice de acurateţe.

Tehnica descrisă este accesibilă, fiind uşor de aplicat şi corespunzătoare din punct de vedere al principiului ergonomic.

Un alt avantaj al acestei tehnici constă în faptul că se elimină utilizarea foliei de azbest, material care pune probleme din punct de vedere al biocompatibilităţii şi al potenţialului carcinogen, contribuind astfel la prevenirea îmbolnăvirilor stomatologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Borzea D., *Ceramica în stomatologie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2000.
2. Bratu D., *Materiale utilizate în laboratorul de tehnică dentară*, Ed. Helicon, Timişoara, 1993, 211-250.
3. Burlui V., *Clinica şi terapia edentaţiei parţiale reduse*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2001.
4. Martignoni M., Schönenberger A., *Precision Fixed Prosthodontics Clinical and Laboratory Aspects*, Ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 1993, 383-411.
5. Neumann C.P.P., *Puntea dentară la tineri*, Ed. Junimea, Iaşi, 1997, 224-225.
6. Panaite Şt., *Aliaje metalice de uz stomatologic*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1998.
7. Tatarciuc Monica Silvia, Panaite Şt.,*Tehnologia protezelor unidentare*, Ed. Venus, Iaşi, 2001.
8. *** , *Thermofix 2000*, GmbH, DFS-German Dental Industry.

NOUTĂŢI

EVALUAREA UTILIZĂRII COLONOSCOPIEI ÎN SCREENINGUL CANCERULUI COLORECTAL

Evidenţele indirecte şi analizele matematice sugerează că examenul colonoscopic poate fi cea mai eficientă metodă utilizată pentru screeningul cancerului colorectal (CCR). Până în prezent avantajele şi siguranţa acestui screening nu au fost evaluate printr-un trial prospectiv multicentric randomizat. Metodă : au fost incluşi în lotul de studiu subiecţi asimptomatici cu vârste între 50 şi 75 ani care nu au beneficiat de o examinare a colonului în ultimii 10 ani. Aceştia au fost recrutaţi din 13 clinici medicale. La aceştia s-a practicat colonoscopia şi în cazul prezenţei unor polipi, ei au fost măsuraţi, fotografiaţi şi apoi s-a efectuat polipectomie endoscopică. 3196 de subiecţii au fost urmăriţi la 24 ore şi la 1 săptămână după colonoscopie, pentru decelarea eventualelor complicaţii ale metodei. Pregătirea corespunzătoare a fost raportată în 81% din cazuri, iar colonoscopia totală până la nivelul cecului a fost posibilă în 97,2% din cazuri. Durata medie raportată a colonoscopiei a fost de 30,6 minute. La fiecare 1672 de pacienţi cel puţin un polip a fost excizat. Nu s-a raportat nici o perforaţie a colonului în timpul acestei manevre. Morbiditatea majoră considerată a fi direct legată de colonoscopie a fost de 0,3% : hemoragie digestivă inferioară minoră infarct miocardic, accident vascular cerebral şi tromboflebită. În concluzie, screeningul prin colonoscopie poate fi realizat în multe centre având o rată înaltă de succes. Este o metodă sigură, având complicaţii minore la persoanele asimptomatice din populaţia cu risc.(Nelson D.B. et al., Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy, *Gastrointest Endosc*, 2002, 55, 307-314).

Ingrid Popa

RECENZIE

MEDICUL FAMILIEI TERAPIE COGNITIVĂ

I. Hurjui
Editura TipoMoldova Iaşi, 2002

ION HURJUI

MEDICUL FAMILIEI

terapie cognitivă

Ne adresăm nu numai medicilor din toate specialităţile, dar şi rezidenţilor, studenţilor, populaţiei doritoare să citească o carte la care să poată apela pentru „leacurile" *pe care le conţine şi pentru frumuseţea discursului terapeutic.*

TIPO MOLDOVA

Poate nicicând nu mi s-a părut mai adevărată zicala : „o carte = un prieten" decât după lectura volumului *Medicul familiei-terapie cognitivă* de Prof. Dr. Ion Hurjui, prestigios internist şi geriatru dar şi poet. Volumul - o reeditare (compactată şi completată) a celor două volume anterioare foarte bine primite de public - se prezintă într-o formă grafică atrăgătoare, cuprinzând 240 de „tablete" presărate în timp de către autor prin publicaţii sau la radio.

Dispersarea aparentă a temelor are totuşi un numitor comun : *conceptul de terapie cognitivă, fundamentat de autor şi bazat pe ideea că pacientul modern nu mai acceptă diversele tratamente în necunoştinţă de cauză, de unde necesitatea unei psihoterapii adecvate.*

Prin *ce* scrie şi *cum* scrie, autorul pledează pentru o relaţie deschisă, nonconformistă, prietenoasă a medicului cu pacienţii săi, el având adesea şi calitatea de confesor într-o ţară cu atâţia necăjiţi şi bolnavi. Cu toate acestea, cele mai multe dintre articole au un ton prudent-optimist, uneori şăgalnic, alteori mai doct dar niciodată plângăreţ. Exemplele numeroase din literatură şi din celelalte arte îl ajută pe autor să-şi argumenteze elegant informaţia medicală, să o facă digerabilă şi să ne-o administreze „quantum satis".

Clasicul şi modernul se împletesc armonic în conţinutul temelor prezentate fără a se deranja, fie că este vorba de patologia de stress, de alcoolism, de farmacoterapie şi interacţiuni medicamentoase, de dietetică sau de alte opţiuni terapeutice (talasoterapia, meloterapie, peloidoterapia, sofrologia etc.).

Nu scapă cititorului atenţia pe care autorul o acordă vârstei a treia, lucru firesc dacă ne gândim că la această vârstă patologia este mai frecventă dar şi datorită faptului că ne aflăm în faţa unuia dintre fondatorii în ţara noastră atât a geriatriei cât şi a medicinei de familie.

Observ cu încântare cum răzbat printre rândurile acestei cărţi două dintre calităţile deosebite ale autorului : modestia şi generozitatea cu care împărtăşeşte cunoştinţele sale cititorilor.

Volumul mai are o calitate deloc neglijabilă ; el poate fi citit oricum : continuu sau pe sărite, fără a-şi pierde nimic din valoare şi farmec. Două indexuri (de nume şi patologie) înlesnesc descoperirea tabletelor de interes imediat pentru cititor.

Relaxant şi instructiv, acest corp util de informaţii se adresează nu numai pacienţilor ci şi studenţilor şi „tinerilor" medici cu vârste cuprinse între 25 şi 85 de ani („părerea mea ! ")

Prof. dr. Ostin C. Mungiu

CONFERINŢA DE IARNA DE NEUROCHIMIE SOLDEN (AUSTRIA) 2002

Între 6 si 11 aprilie 2002 s-a desfăşurat în staţiunea montană Solden, (Austria) , Neurochemistry Winter Conference 2002 avînd drept temă principală ADICŢIA si îndeosebi ADICŢIA EXPERIMENTALĂ . Organizată de Societatea Internaţională de Neurochimie si avînd suportul financiar al Comisiei Europene , Conferinţa a reunit participanţi din 16 ţări europene precum şi SUA, Japonia , Canada, Australia, Noua Zeelandă, Peru.

Manifestarea a inclus conferinţe în plen, simpozioane satelit precum si 63 de lucrări prezentate în cele 3 sesiuni poster.

Unii dintre cei mai remarcabili specialişti din lume în domeniul farmacodependenţelor au prezentat progresele făcute în elucidarea mecanismelor moleculare care stau la baza acestor fenomene. Dintre temele abordate s-a evidenţiat rolul mecanismelor glutaminergice ca si ale altor neurotransmiţători în farmacodependenţe, implicarea dinorfinelor in în adicţie si în neurotoxicitate. Au fost observate diferenţe legate de sex în acţiunea centrală a nicotinei , experimente efectuate pe femele de şobolani arătînd modificarea patternului de comportament spre o abordare "masculină" a situaţiilor. Modelările genice în adicţie au făcut obiectul unor comunicări, animalele cu modificări genice (knock-out) fiind un instrument deosebit de util în cercetarea ştiinţifică a dependenţelor.

Evidenţierea expresiei genice în afecţiuni neuropsihiatrice complexe reprezintă o altă direcţie de cercetare, permiţînd stabilirea indivizilor mai predispuşi către aceste afecţiuni. Se fac în continuare cercetări pentru o medicaţie contra dependenţei de cocaină , această formă de dependenţă fiind însă deosebit de dificil de tratat.

S-au desfăşurat si 3 simpozioane satelit vizînd neurobiochimia altor procese din SNC şi în primul rînd a activităţii centrilor respiratori si a controlului activităţii motorii. În aceste domenii s-au abordat probleme cum ar fi :

· controlul serotoninergic al activităţii centrilor respiratori

· Modularea purinergică a ritmului respirator

· Plasticitatea sistemului dopaminergic în timpul hipoxiei cronice etc.

S-au adus multiple date noi ce măresc gradul de înţelegere al proceselor biochimice ce au loc în creier în timpul adicţiei, dar în acelaşi timp arată noi faţete ale unui fenomen extrem de complex.

Din România au fost prezentate 2 lucrări : Liliana Bîrlă, Victor Sahini, Ana-Maria Teodorescu, Mioara Tripşa (Bucureşti) - "Un model molecular pentru interacţiuni albumină-litiu bazat pe date de spectrofotometrie si interferometrie" şi Dan Chelărescu, Mihai Nechifor, Cristina Filip, Adriana Negru, Ioan Mîndreci (Iaşi) - "Influenţa magneziului asupra adicţiei experimentale cu morfină la şobolan".

În ansamblu, conferinţa a marcat progresele făcute în înţelegerea proceselor moleculare ce au loc în SNC într-un fenomen complex cum este farmacodependenţa. Datele obţinute deschid perspectiva unor noi abordări terapeutice ale acestui fenomen.

Prof. dr. Mihai Nechifor
As. dr. Dan Chelărescu

PROFESOR DOCTOR DOCENT ERNEST UNGUREANU

(5 iulie 1912 - 13 iulie 2002)

S-a născut pe 5 iulie 1912, în comuna Bistricioara, judeţul Neamţ, unde şi-a petrecut primii ani ai copilăriei. S-a stabilit apoi, împreună cu familia, în comuna Văculeşti, judeţul Botoşani, unde a terminat clasele a patra şi a cincea ale şcolii primare într-un singur an, 1923. Primele trei clase secundare le-a absolvit la Liceul „A.T. Laurian" din Botoşani, de unde s-a transferat la Liceul „Gr. Ghica Voievod" din Dorohoi, unde şi-a luat bacalaureatul.

Ca student la Facultatea de Ştiinţe Naturale din Iaşi, seria 1932 - 1936, a avut şansa de a studia cu profesori iluştri precum Paul Bujor, Ioan Borcea, Constantin Motaş.

Din anul I de facultate a lucrat în Laboratorul de Anatomie Comparată condus de Prof. Paul Bujor, unde a pregătit şi prima sa lucrare ştiinţifică. La sfârşitul anului III, Prof. Paul Bujor, impresionat de talentul şi perseverenţa studentului său, îl recomandă Prof. Leon Balif, care dorea să cerceteze glandele cu secreţie internă. Astfel, ca student, a înfiinţat un Laborator de Citologie, în care a studiat dinamica secretorie a tiroidei, suprarenalei şi ovarului, sub influenţa hormonilor hipofizari, publicând rezultatele obţinute împreună cu Prof. Balif şi Dr. Gheracovici. În aceeaşi perioadă l-a cunoscut pe Prof. Parhon care venea frecvent la Iaşi, la Spitalul Socola, unde vizita Laboratorul de Citologie, examinând cu interes preparatele citologice, apreciind originalitatea cercetărilor sale.

După absolvirea facultăţii a fost numit ca entomolog la Institutul de Igienă din Iaşi. În Laboratorul de Entomologie Medicală de la Osoi, Iaşi, a efectuat cercetări de teren în cadrul Programului de combatere a malariei al Ligii Naţiunilor, sub conducerea Prof. M. Ciucă, secretarul Comisiei Internaţionale de Igienă de la Geneva, în colaborare cu Staţiunea de Malarie Rockefeler de la Socola şi Staţiunea de malarioterapie de la Horton, Anglia.

Ca bursier al Ligii Naţiunilor, a studiat în Anglia, la Staţiunea de Malarie de la Horton, cu cei mai renumiţi malariologi ai timpului. A colaborat mult cu şeful acestei staţiuni, Prof. P.C.Shute, de care l-a legat o strânsă prietenie.

În anul 1956, ca bursier al OMS, a studiat în Italia, la Institutul Superior de Sănătate Publică din Roma, apoi în Anglia, la Institutul de Medicină Tropicală din Londra. Între anii 1963 - 1974 a funcţionat ca expert în Divizia de Malarie a OMS, cu sediul la Geneva, iar după anul 1974 până în iulie 2002, ca expert consultant.

Ca expert OMS a organizat cursuri de perfecţionare a medicilor în Extremul Orient, Asia de Sud-Est şi Africa, privind diagnosticul de laborator, epidemiologia şi combaterea malariei. A organizat şi condus excursii de studiu ale medicilor malariologi în America, Asia, Extremul Orient, Africa, Iugoslavia, Turcia, Grecia, România. A evaluat activitatea şi posibilităţile formării de cadre în numeroase centre de învăţământ ale OMS din Leknow-Pakistan, Dacea- Bangladesh, New-Delhi-India, Addis-Abeba-Etiopia, Alexandria-Egipt, Katmandu-Nepal, Indonezia, Thailanda, Israel, Sudan, Africa de Sud, insulele Mauricius, America Centrală. A susţinut conferinţe ştiinţifice de lucru în cadrul oficiilor regionale OMS din Washington, Manila, Brazaville, Copenhaga, Alexandria, New-Delhi, Geneva.

În paralel a desfăşurat şi o intensă activitate de cercetare asupra insectelor vectoare, concretizată în lucrări ştiinţifice publicate în Bull. OMS, solicitate de peste 100 de laboratoare din toate continentele, precum şi în invenţii şi inovaţii de real folos în depistarea malariei şi a febrelor recurente. A participat activ la congrese şi conferinţe internaţionale, organizate în lumea întreagă. Activitatea sa ştiinţifică a fost recunoscută şi apreciată de numeroase instituţii şi societăţi (Royal Society of Tropical Medicine and Parasitology din Londra, Société Enthomologique Suisse, National Geographical Society din SUA, Société Européenne de Parasitologie, Société Internationale de Parasitologie, Union Médicale Balcanique, membru de onoare al Academiei de Ştiinţe Medicale din România, Societatea de Medici şi Naturalişti Iaşi).

La Facultatea de Medicină din Iaşi, ca şef al disciplinei de Parazitologie, s-a dedicat cu pasiune activităţii didactice, împărtăşind cu generozitate din marea sa experienţă.

Remarcabil om de ştiinţă, profesor şi pedagog, valoros creator de şcoală, Prof. Ernest M. Ungureanu s-a stins din viaţă în ziua de 13 iulie 2002, lăsându-ne mai săraci şi mai trişti prin plecarea sa în veşnicie.

Prof. dr. Mariana Luca

IN MEMORIAM

PROFESOR DOCTOR DOCENT MIRCEA MUNTEANU
12 iulie 1913 - 24 septembrie 2002

S-a stins din viaţă la 24 septembrie 2002 Profesor doctor docent Mircea Munteanu, un om deosebit un dermatolog de elită, un cadru didactic de prestigiu, un cercetător de valoare în domeniul dermatologiei.

S-a născut la 12 iulie 1913, la Păstrăveni, judeţul Neamţ, pe valea Topoliţei. Tatăl fiind încă pe front şi mama suferindă, a petrecut primii şase ani din viaţă în Târgu-Neamţ, la bunicii după tată.

După sfârşitul Primului Război Mondial şi întoarcerea din a doua mobilizare pe front a tatălui său, profesorul Munteanu a venit şi el în casa părintească din Războieni, unde părinţii erau învăţători.

Profesorul Munteanu mărturiseşte că era foarte sfios, simţindu-se un intrus şi adaptându-se cu greu la noua ambianţă, la întâlnirea cu cei doi fraţi ai săi.

Urmează şcoala primară la Războieni, părinţii fiind cei care îi îndrumă primii paşi “în ale învăţăturii”. Apoi este înscris la Liceul “Petru Rareş” din Piatra-Neamţ şi în continuare la Liceul “Costache Negruzzi” din Iaşi, unde obţine o bursă prin concurs. Educaţia pe care o va primi la Liceul Internat, în spirit “internatist”, spunea profesorul Munteanu, îl va ajuta mult în realizările de mai târziu.

Absolvă liceul în 1931 şi se înscrie apoi la Facultatea de Medicină a Universităţii Mihăilene din Iaşi.

Alegerea profesiei de medic a fost legată de devotamentul cu care a fost îngrijit iniţial la Clinica a III-a Medicală (profesor Enescu) şi apoi la spitalul “Izolarea”, unde a fost transferat cu diagnosticul de scarlatină şi nefrită, în comă uremică. Aici i-a văzut pe profesorul Mihai Ciucă, profesorul Al. Slătineanu, profesorul I. Bălteanu, profesor Maria Franche, pe atunci medic secundar, şi alţi medici şi surori de ocrotire, ocupându-se zi de zi de cei suferinzi, cu profesionalism şi multă dăruire şi şi-a propus să ajungă şi el medic.

În cursul facultăţii, din anul III (1934), a fost extern prin concurs, iar din anul V (1936) intern prin concurs la Clinica Dermatologică. Aici i-a cunoscut pe profesorul Mironescu, şeful de lucrări Gheorghe Năstase, asistentul Virgil Costea şi alţii, ataşându-se de această specialitate.

Imediat după terminarea Facultăţii de Medicină a fost încorporat la Institutul Medico-Militar din Bucureşti, unde s-a pregătit un an de zile, obţinând gradul de sublocotenent (1938 - 1939).

În perioada 1940 - 1941 a fost concentrat, participând pe front împreună cu Regimentul 15 Dorobanţi “Războieni” din Piatra Neamţ, ca medic militar la Batalionul 1. De la 22 iunie 1941 a participat la luptele de la Odessa, Moghilev, Nistru.

Împreună cu Regimentul 90 Infanterie “Caransebeş”, ca medic de regiment, a participat la luptele din Ungaria şi Cehoslovacia, până la 10 mai 1945, când a ajuns la Brno. Pentru faptele de arme - îngrijirea bolnavilor a fost decorat cu mai multe ordine şi medalii: “Meritul Sanitar” cl. a III-a şi a II-a, “Crucea Regina Maria” cl. a II-a şi “Steaua României” cl. a V-a.

A făcut apoi cursuri de specializare în igienă şi medicină preventivă (1942), dermato-venerologie (1945) şi balneologie (1947), dând examenele de specialitate la Bucureşti, toate încununate de mult succes.

A dat concurs de medic de circumscripţie C.F.R. şi a lucrat la Policlinica C.F.R. în perioada 1947 - 1957, concurs de medic secundar la Epitropia Spitalelor “Sf. Spiridon” (1941).

În activitatea didactică profesorul Munteanu a parcurs etapele obişnuite, fiind preparator de la sfârşitul stagiului de secundariat, la propunerea profesorului Năstase, care îl remarcase. După un an a devenit asistent (1944), după alţi 5 ani şef de lucrări (1949), lector (1957), conferenţiar (1965) şi profesor (1967). A pregătit multe generaţii de studenţi şi medici veniţi pentru specializări şi perfecţionări, impresionând prin minuţiozitate şi corectitudine în tot ceea ce făcea. A fost un mare profesor.

Profesorul Munteanu a avut ocazia să facă un stagiu de 6 luni (1965) la Clinici de dermatologie din R.D.G. (Jenna, Berlin, Rostock, Dresda) şi a funcţionat ca profesor timp de 4 ani la Clinica Dermatologică a Facultăţii de Medicină de la Universitatea din Alger (1972-1976), fiind şi şeful Clinicii Dermatologice a Spitalului “Mustapha” din Alger.

Activitatea de cercetare ştiinţifică a Profesorului Munteanu se concretizează în peste 300 de lucrări, din care mai mult de 200 publicate în ţară şi în străinătate. Din temele abordate, care cuprind un vast câmp din dermatologie menţionez:

- fotodermatozele: împreună cu profesorul Năstase şi conferenţiar Maria Trandafirescu, a colaborat la descrierea unei noi entităţi, fotonecroza cutanată acută, care poartă de altfel numele profesorului Năstase - lucrarea a fost prezentată şi publicată mai târziu, cu ocazia Congresului Naţional German de Dermatologie, 1981, de la Berlin. A continuat cercetările imunologice în această dermatoză în Alger, unde a văzut cazuri similare, prezentând datele la Săptămâna Medicală Balcanică de la Istanbul (1976) şi la Congresul Academiei Europene de Alergologie şi Imunologie Clinică de la Praga (1977);
- dermatozele profesionale au constituit o altă preocupare a profesorului Munteanu, investigaţiile fiind efectuate la Întreprinderea de Antibiotice Iaşi, Combinatul de Fibre Sintetice Săvineşti, Fabrica de pielărie din Alger etc.;
- dermatozele parazitare (micoze, scabie, ş.a.) au fost în atenţia sa nu mai puţin;
- cancerul cutanat, o altă preocupare importantă;
- sifilisul: subiectul tezei de doctorat a profesorului Munteanu a fost ‘Serorezistenţa în sifilis” (1961), efectuând apoi şi alte studii referitoare la diagnostic şi tratament;
- uretritele negonococice;
- psoriazisul: l-a preocupat rolul factorilor genetici, psihologici;
- mastocitozele cutanate: a introdus o metodă originală de diagnostic prin injecţia intradermică de albastru de toluidină;
- sindromul seboreic: introducerea unor preparate originale în tratamentul acestuia (împreună cu farmacistul Oiţă).

A obţinut un certificat de inventator împreună cu farmacist Aneta Verbuţă, inginer Constantin Filipovici şi inginer Didina Hurduc, pentru un unguent antiparazitar, antimicrobian şi fungicid.

În 1971 a devenit doctor docent în ştiinţe medicale.

A fost colaborator al Grupului Internaţional de cercetare a dermatozelor de contact şi al Grupului Internaţional de cercetare a psoriazisului.

A fost membru al Academiei de Ştiinţe Medicale, membru al Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, al Societăţii Române de Dermatologie, al Uniunii Medicale Balcanice, membru de Onoare al Societăţii Germane de Dermatologie (R.D.G.), membru al Academiei Europene de Alergologie şi Imunologie Clinică, al altor societăţi ştiinţifice medicale din străinătate.

Activitatea deosebită desfăşurată de către profesorul Munteanu la Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi şi la Revista Medico-Chirurgicală Iaşi trebuie să le amintesc în mod special. A fost secretar şi apoi preşedinte a Secţiei Dermatologie a SMN Iaşi şi secretar de redacţie la Revista Medico-Chirurgicală. A fost membru al Comitetului Societăţii Române de Dermatologie şi membru al Colegiului Ştiinţific al revistei Dermato-Venerologia. A contribuit la organizarea Congreselor Naţionale de Dermatologie, a Conferinţelor Anuale de Dermatologie, a unor consfătuiri regionale şi simpozioane. A fost alături de colectivul de organizare a Conferinţei Regionale de Dermatologie “Zilele Gheorghe Năstase”, care s-a desfăşurat la Iaşi din 1996 în fiecare an, fiind preşedinte de onoare.

Profesorul Munteanu a fost un coordonator de teze de doctorat, activ şi exigent, îndrumându-i pe doctoranzii domniei sale cu pricepere şi răbdare.

Profesorul Munteanu a avut o contribuţie importantă la organizarea Centenarului U.M.F. şi a Centenarului Clinicii Dermatologice din Iaşi (1979 şi 1982). De asemenea, a fost organizatorul unui simpozion cu ocazia aniversării a 100 de ani de la naşterea profesorului Gheorghe Năstase, în colaborare cu Asociaţia Oamenilor de Ştiinţă, Filiala Iaşi.

A primit mai multe distincţii, printre acestea aceea de cadru didactic de onoare al U.M.F. Iaşi, membru de onoare al Societăţii Române de Dermatologie. Fiind veteran de război a fost membru al Asociaţiei Române a veteranilor de război.

Date referitoare la activitatea profesorului Munteanu au apărut în cinci publicaţii ale Centrului Internaţional Biografic de la Cambridge - Anglia: Who's Who of Intellectuals 1982, Man of Achievement vol. 9, 1982; The International Who's Who of Contemporary Achievement, 1984/85; International Register of Profiles, Ed. a VIII-a, 1985.

Profesorul Munteanu, ca mulţi alţi medici, a avut şi preocupări literare, scriind sonete, epigrame, poeme, instantanee africane. Nu a publicat nimic din acestea, păstrându-le la dosar, “aşa cum cineva ar dezlega pentru satisfacţia proprie cuvinte încrucişate, fără să le trimită nicăieri” (spunea autorul).

Profesorul Munteanu a fost un om deosebit, acţionând cu înţelepciune şi discernământ, conştiincios, modest, exigent cu sine însuşi şi colaboratorii, un bun creştin, un soţ, tată şi bunic de excepţie. A fost apropiat de cei suferinzi, făcând tot ce-i stătea în putinţă pentru a-i ajuta.

A iubit locurile natale, Iaşul, rămânând ataşat de acest oraş, care, cum declara profesorul Munteanu într-un interviu “ te leagă sufleteşte, te transpune la fiecare pas, te inspiră în gândire şi acţiune şi-ţi umple sufletul de dragoste pentru om şi pentru frumos”. A iubit ţara aceasta.

Mulţi dintre noi ne-am format sub îndrumarea profesorului Munteanu, care a fost prezent în clinică timp de peste 60 de ani, de la începuturile carierei şi până înainte de a se stinge şi îi aducem şi pe această cale un pios omagiu.

Dumnezeu să-l odihnească în pace !

Prof. dr. Zenaida Petrescu

GÂNDURI DESPRE PROFESORUL MIRCEA MUNTEANU

Desfăşurându-mi existenţa profesională şi socială în familia dermatologilor ieşeni şi, în parte, în cea naţională, am avut prilejul să-l cunosc îndeaproape pe Prof. M. Munteanu.

Am colaborat la elaborarea unor lucrări pe care le-am comunicat şi care au văzut apoi lumina tiparului. Era pasionat şi tenace, îşi urmărea ideile cu perseverenţă şi, când avea îndoieli, apela la informaţiile din literatură, dar mai ales la verificările din practica medicală.

Era întotdeauna accesibil, generos şi nu se prevala nici de poziţia profesională şi nici de ascendentul vârstei. Era un coleg perfect, lângă care te simţeai bine să lucrezi, cu care aveai curajul să îndrăzneşti atunci când cercetai ceva şi care te sprijinea atunci când voiai să lansezi o idee novatoare.

De-a lungul timpului am avut posibilitatea să-l urmăresc atunci când prezida o şedinţă ştiinţifică, când prezenta o lucrare sau când intervenea în discuţii. Avea o logică şi o claritate în expunere cum rar se întâlneşte, lansa critici sau propunea corecturi în limitele decenţei, oferea ajutor celor tineri şi cu experienţă redusă.

Portretul profesorului M. Munteanu n-ar fi complet dacă n-aş sublinia calităţile sale de medic, apropiat şi devotat bolnavilor. Avea o vorbă blândă, de încurajare pentru fiecare om suferind, oferindu-i sfaturi şi deseori chiar medicamente.

Era dispus întotdeauna să împărtăşească cunoştinţele colaboratorilor, îndemnându-i în dobândirea atât a cunoştinţelor teoretice cât şi a celor practice. A reuşit astfel să formeze o şcoală de dermatologie cu care ne mândrim.

De o sensibilitate remarcabilă, Profesorul M. Munteanu a fost autorul a numeroase poezii, parte din ele fiind recitate cu ocazia unor reuniuni medicale.

Deşi sunt convinsă că Profesorul M. Munteanu era conştient de valoarea sa, de calităţile şi performenţele sale profesionale, nu le afişa cu ostentaţie, aş putea chiar să afirm că era uneori excesiv de modest.

Noi, cei care l-am cunoscut şi am colaborat cu Profesorul M. Munteanu, îl vom păstra memreu în memorie, modelul său existenţialist şi profesional constituind un reper pentru mulţi dintre noi.

Prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 3

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 10 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat nu vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

· fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;

· fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;

· imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE, et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM.Ion channels and disease, *San Diego, London : Academic Press*, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.